

60
25-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO
HEPATICO EN PACIENTES
POLITRAUMATIZADOS

INFORME DE LA PRACTICA PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :

BALTAZAR GUTIERREZ MARTINEZ



TESIS CCA
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F., CIUDAD UNIVERSITARIA

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION _____	1
OBJETIVOS _____	3
CAPITULO I GENERALIDADES _____	4
-Anormalidades de la función orgánica presentes en el estado de choque. _____	7
-Anatomía y fisiología del hígado. _____	12
-Pruebas de funcionamiento hepático en pacien-- tes politraumatizados. _____	33
-Síndromes de disfunción hepática asociados al_ politraumatizado. _____	45
CAPITULO II PARTE EXPERIMENTAL _____	49
-Material. _____	49
-Métodos. _____	50
CAPITULO III	
RESULTADOS. _____	53
CAPITULO IV	
DISCUSION. _____	62
CONCLUSIONES _____	69
ANEXO I _____	71
ANEXO II _____	88
BIBLIOGRAFIA _____	92

INTRODUCCION.

En el Hospital de Traumatología "Magdalena de las Salinas" (H.T.M.S.) del I.M.S.S., el manejo de pacientes politraumatizados en fase crítica (choque) se realiza inicialmente en el Servicio de Urgencias y Quirófano, consumiendo aproximadamente un 10% del tiempo y trabajo de su estancia hospitalaria. El 90% se realiza en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), ya que complicaciones severas y aún la muerte pueden ocurrir después de 48 horas de su supervivencia (16). En el año de 1991 se atendieron 335 casos de pacientes politraumatizados en la UTI, presentando un 31% de mortalidad.

Los objetivos generales de la UTI son proporcionar un cuidado intensivo y monitoreo especializado de los pacientes con potencial severo de padecer daño orgánico o disfunción. Para realizar estos objetivos el laboratorio clínico es un elemento necesario en el procesamiento y evaluación de las pruebas clínicas realizadas al paciente.

Según F. Hawker (10), el 54% de pacientes que ingresan a la UTI presentan pruebas de funcionamiento hepático anormal. Esta evidencia de disfunción hepática se asocia con un aumento en la mortalidad por traumatismo, síndrome respiratorio, endocarditis estafilocócica, cirugía cardiopulmonar y sepsis intraabdominal. Los rangos de mortalidad aumentan progresivamente con el incremento de disfunción hepática y pueden conducir a falla orgánica múltiple.

Por ello, en el presente trabajo se realizarán pruebas

de funcionamiento hepático que incluyen análisis de bilirrubinas, albúmina, colesterol y las enzimas alanín aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) y lactato deshidrogenasa (LDH), a 100 pacientes politraumatizados que hayan ingresado en estado de choque a la Unidad de Terapia Intensiva, y también a 100 donadores voluntarios familiares, para determinar los siguientes objetivos.

OBJETIVOS.

-Relacionar los resultados de las pruebas de laboratorio de funcionamiento hepático con los datos clínicos del paciente para analizar las frecuencias y tendencias de ciertas patologías, utilizando el Teorema de Bayes para varias variables discretas, así como otras medidas de tendencia central.

-Obtener los valores de referencia de dichas pruebas, en donadores voluntarios familiares, para obtener un valor comparativo y una estandarización de la metodología que se realiza actualmente en el laboratorio del H.T.M.S. del I.M.S.S.

CAPITULO I

GENERALIDADES.

La supervivencia de los seres vivos en el planeta dependió de la aparición de sistemas biológicos adecuados para obtener y conservar el agua, mantener la temperatura corporal, el pH del medio interno, el equilibrio electrolítico, la presión osmótica, un número importante de procesos onzimáticos, así como la necesidad de una atmósfera con suficiente oxígeno.

Todos los organismos sufren la influencia directa del medio ambiente y, a su vez, actúan sobre él modificándolo de manera importante. La aparición del hombre sobre la tierra encontró como el resto de los animales, un medio hostil al que había que enfrentarse. El aspecto más importante de la influencia del medio sobre el hombre es, sin duda, el que se refiere a los padecimientos causados por agentes biológicos que originan infecciones que invalidan y aún causan la muerte al individuo. Estos agentes se han logrado controlar en cierta manera por la atención a la salud en diferentes países y por la aparición de medicamentos que han logrado reducir la mortalidad por éstos.

La adaptación del hombre al medio que lo rodea creó - otros problemas. Vino el progreso, la evolución cultural, aparecieron las fábricas, los medios de comunicación, el estallamiento de guerras y la lucha por la supervivencia humana con el enfrentamiento a otros factores del medio ambiente (22).

En ciudades superpobladas como la nuestra, existe una alta incidencia de "traumatismos" en población productiva, debido a causas como accidentes automovilísticos, accidentes de trabajo y en el hogar.

Este tipo de pacientes requiere de una atención hospitalaria de tipo urgente pues, por lo general, presenta un estado de choque.

El termino "choque", fué ideado a fines del siglo pasado para definir un trastorno circulatorio, post-traumático, que podía variar desde una alteración pasajera, hasta una situación fatal. Los conocimientos actuales sobre su fisiopatología se iniciaron durante la Segunda Guerra Mundial.

En la actualidad, el estado de choque se concibe como un trastorno circulatorio de etiología variable, cuyo denominador común es la hipoperfusión tisular; esto origina cambios en diferentes partes o funciones del organismo como corazón, microcirculación, hígado, riñones, coagulación y metabolismo celular. La muerte puede ser consecuencia final de estas alteraciones, a menos que se aplique un tratamiento que elimine el factor primario desencadenante, restablezca la perfusión tisular y prevenga el deterioro multiorgánico (13).

Los tipos más frecuentes de choque son: a) cardiogénico, b) hipovolémico y c) séptico.

a) El choque cardiogénico presenta dos variedades que tienen implicaciones fisiopatológicas diferentes: el choque coronario que se produce por necrosis masiva del ventriculo izquierdo y

el relacionado con otros padecimientos cardíacos como valvulopatías y miocarditis; es sólo en el choque coronario donde la falta de perfusión es el factor desencadenante.

b) El choque hipovolémico se produce por una disminución de volumen circulante, secundaria a pérdida de sangre, plasma o líquido hacia el exterior o hacia compartimientos internos del organismo. Sus principales causas son la hemorragia, las quemaduras y las pérdidas de líquido gastrointestinal al exterior.

c) El choque séptico se produce por el paso de endotoxinas de los tejidos o líquidos infectados hacia la circulación sistémica, su patogenia no es bien conocida, se cree que la invasión bacteriana dentro de la circulación produce un estancamiento venoso e hipovolemia relativa, por ello se considera a la microcirculación su área de origen (9). Cualquier consideración sobre el paciente quirúrgico, debe distinguir entre la presencia de microorganismos (cultivo positivo), la colonización (el crecimiento de éstos con el tiempo) y la infección invasora (destrucción tisular como respuesta general) (9).

Anormalidades de la función orgánica presentes en el estado de choque.

La respuesta simpático adrenérgica inicia el estado de choque, mediante un mecanismo de compensación que permite redistribuir el flujo arterial hacia órganos vitales (cerebro y corazón) que toleran en mucho menor escala la disminución del flujo y de oxígeno. La disminución del flujo sanguíneo en el resto del organismo, aunada a factores secundarios, puede producir daños que conducen a un desenlace fatal (17).

El inadecuado suministro de oxígeno al hígado es causa de daño hepático, ya que el consumo de oxígeno en este órgano es aproximadamente la quinta parte del consumo total del cuerpo. La sangre hepática fluye con un cuarto del gasto cardíaco o sea 1.0 ml/g de tejido hepático.

En el hombre normal, la arteria hepática suministra - 35% del flujo sanguíneo y 50% de su consumo de oxígeno.

Se ha demostrado que el hígado es más sensible a la hipoxia que lo que generalmente se considera. Cuando el contenido de oxígeno baja a 9 ml/dl de sangre se presenta daño hepático evidente en forma de alteración enzimática (9).

Reportes clínicos documentan que la falla del suministro de oxígeno hepático puede resultar en daño y asimismo causar cualquier condición que disminuya el contenido de oxígeno de la sangre, limite su suministro o aumente las necesidades de ésta en el órgano (6).

El choque séptico es un ejemplo en que pueden aplicarse las tres condiciones, ya que el contenido de sangre disminuye, la presión de perfusión disminuye y los requerimientos de oxígeno aumentan debido a la fiebre (9).

En años recientes ha sido posible medir los cambios metabólicos y bioquímicos de las células de ciertos órganos durante el estado de choque y esto ha proporcionado datos más coherentes de los eventos que suceden cuando existe disminución del flujo sanguíneo (11).

Anormalidades metabólicas celulares en el estado de choque.

Se ha encontrado que todas las respuestas de la célula involucran alteraciones de los sistemas de membrana, en los cambios agudos que se presentan en el choque.

Para un nivel intracelular normal, la célula ocupa un volumen definido. Las bombas iónicas ATP-dependientes de las membranas, determinan este volumen captando potasio y liberando calcio, sodio y agua.

Si el ATP intracelular disminuye, las bombas iónicas se alteran y la célula se hincha. La concentración intracelular de calcio se eleva paralelamente a la hinchazón celular. El calcio activa los filamentos contráctiles situados al lado de la membrana, formándose una vesículas y hendiduras en la membrana (mecanismo de poro). Este es el estado reversible del sufrimiento celular y las enzimas podrían salir de las

células por estos poros.

Cuando la célula se encuentra exenta de ATP, la integridad de la membrana no se mantiene. Es el estado irreversible de la necrosis celular, la célula vierte todo su contenido en el medio que la rodea.

Los cambios producidos a nivel celular se reflejarán en las sustancias que circulan en la sangre. Por lo cual, puede medirse el daño potencial en determinado órgano (26).

Factores productores de disfunción hepática en el paciente politraumatizado.

La ictericia moderada es relativamente común en pacientes que se recuperan de un trauma mayor (politraumatismo). A menudo se atribuye a efectos de transfusiones múltiples, reacciones transfusionales, absorción de sangre de hematomas o enfermedad preexistente del hígado. Ocasionalmente la ictericia en tales pacientes puede ser severa y semejarse a la ictericia obstructiva.

Aunque la disfunción hepática que sigue a un traumatismo se ha descrito bien en la literatura médica desde la Segunda Guerra Mundial, el gran número de factores involucrados en los casos clínicos actuales ha hecho que se dificulte la determinación de los mecanismos básicos que la producen.

Rawson y col (18) han descrito varios patrones de hiperbilirrubinemia correlacionando la severidad de la ictericia

con la presencia de choque.

Los hallazgos histológicos encontrados en las autopsias de hígado presentaron congestión centrilobular o necrosis y eritrofagocitosis por células de Kupffer.

La ictericia y la necrosis centrilobular se han descrito también en cirugías de válvulas cardiopulmonares y se han atribuido a factores, como baja del gasto cardíaco, hemólisis y falla congestiva.

Obviamente, hay muchos factores que pueden causar o contribuir a la ictericia del enfermo crítico. Para llegar al mecanismo productor de ictericia en estos pacientes, es necesario considerar e intentar excluir varios factores como son: a) anestesia, b) aumento de pigmento por transfusión masiva, c) infección y septicemia, d) hemólisis, e) drogas, f) falla congestiva del corazón, g) sangre extravasada, h) enfermedad subyacente de hígado y hepatitis no reconocida, i) anoxia hepática (10).

La incidencia de problemas hepáticos posteriores a trauma presenta mucha variación. Esta parece ser función de la población de pacientes y de la diferenciación de criterios para el diagnóstico de daño y disfunción hepáticos.

El daño hepático se define como elevación de las enzimas e isoenzimas hepáticas a niveles anormales y la disfunción hepática como la función anormal del hígado.

Aunque las funciones hepáticas afectan a muchos metabolitos, ciertas pruebas se correlacionan con la estructura

y funcionalidad del hígado; estas determinaciones se conocen como pruebas de funcionamiento hepático. Para entender la correlación clínica de estas pruebas con el paciente politraumatizado, es necesario revisar brevemente la anatomía y fisiología del hígado en forma normal y cuando es dañado por los factores intrínsecos al paciente politraumatizado.

Anatomía y fisiología del hígado

Localización.

El hígado es el órgano más grande del cuerpo, constituye aproximadamente el 2% del peso corporal del adulto. Se encuentra en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal y su superficie superior se encuentra debajo del diafragma, la inferior se adapta al contorno del estómago, duodeno, - ángulo cólico derecho y riñón derecho. La vesícula biliar se encuentra en una depresión en su superficie visceral. Si bien el peritoneo visceral cubre la mayor parte del hígado, su superficie posterior se encuentra descubierta (3,9).

Mide de 20.0 a 22.5 cm en sentido horizontal y verticalmente, cerca de la superficie derecha, de 10.0 a 12.5 cm.

Es de consistencia blanda y sólida, desmenuzable, fácilmente lacerable y altamente vascularizado, es de color café rojizo oscuro y su gravedad específica es de 1.05.

Lóbulos.

Desde el exterior podemos distinguir cuatro lóbulos en el hígado. En la parte anterior, el lóbulo derecho está separado del izquierdo por un doblez peritoneal de dos capas, que se llama ligamento suspensor del hígado. En la superficie interior, el lóbulo cuadrado se encuentra entre la depresión de la vesícula biliar y el zurco para ligamento redondo. El pequeño lóbulo de Spiegel se encuentra entre la depresión

para la vena cava inferior y el ligamentum venosum. El hilio o puerta del hígado, es la región donde la arteria hepática y la vena porta penetran en el órgano y donde lo abandonan los conductos biliares (3).

Los verdaderos límites lobulares están determinados por las ramificaciones de los vasos sanguíneos y por las vías biliares, (Fig. 1).

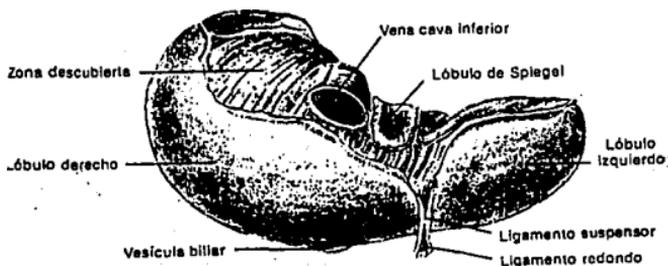


Fig. 1 Hígado; superficie diafragmática (superior).

Sistema Circulatorio.

En el hombre normal, el hígado recibe 1,500 ml de sangre por minuto aproximadamente. Este abundante suministro sanguíneo se corresponde con la máxima importancia de este órgano en los procesos metabólicos.

La unidad estructural es el lobulillo hepático de forma aproximadamente hexagonal en un corte transversal, (Fig. 2).

En su centro se encuentra la vena central, vía de salida de la sangre que desemboca en las venas suprahepáticas; a su vez, éstas se abren a la vena cava inferior. Desde la vena central, se extienden radialmente, cordones o placas de células hepáticas hasta la periferia del lobulillo, que se encuentran separadas por los sinusoides sanguíneos.

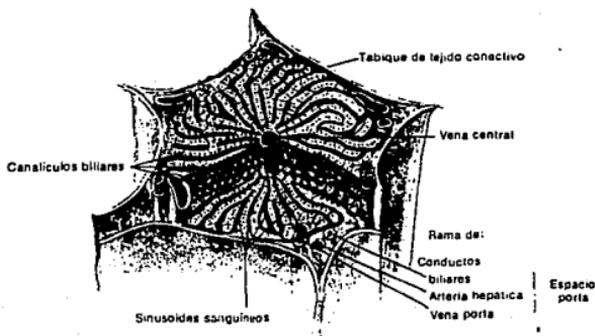


Fig. 2. Lobulillo hepático.

En la periferia se encuentran cinco o seis espacios conocidos como "portas" o "triadas" y que se forman por una rama de la vena porta, una rama de la arteria hepática y un conducto biliar, también se encuentran venas portas y vasos linfáticos.

Dos tercios de la sangre que recibe el hígado llegan por la vena porta y el resto por la arteria hepática. La vena porta transporta los productos de absorción desde el intestino hacia el hígado, esta sangre porta tiene una presión del orden de 7 mm de Hg y contiene más oxígeno que la sangre venosa general y menos que la sangre arterial.

Al llegar la sangre de la vena porta a los sinusoides hepáticos, se mezcla con la sangre hepática arterial y ambas fluyen hacia el centro del lobulillo (flujo centripeto). Los sinusoides por donde circula la sangre están investidos de células de tipo endotelial llamadas células de Kupffer. Hay observaciones en el sentido de que esta cubierta endotelial se interrumpe en muchos lugares formándose un espacio entre el endotelio y los hepatocitos, conocido como espacio de Disse.

El plasma puede pasar a los espacios de Disse y entrar en contacto directo con los hepatocitos. Las venas centrales se unen para formar las venas hepáticas, las cuales drenan hacia la vena cava inferior donde la presión es de 5 mm de Hg (4).

Recientemente se ha propuesto la división del hígado en lobulillos arteriales, en los cuales se pueden distinguir zonas

de diferente abastecimiento de oxígeno y con variable actividad de tipo enzimático, (Fig. 3).

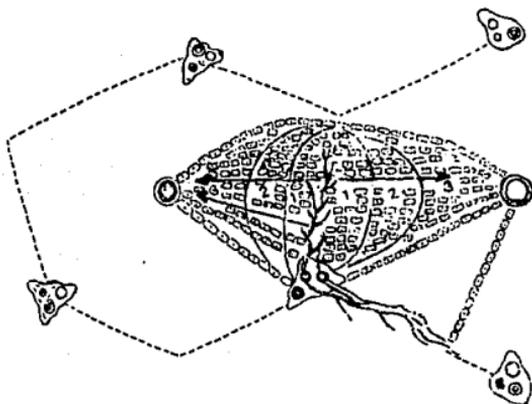


Fig. 3. Esquema de la disposición lobulillar. A la izquierda y arriba, lobulillo hepático con vena central; a la derecha y abajo, lobulillo arterial con patrón fermentativo en las zonas 1 y 3.

Dirección de las flechas: gradiente de oxígeno y de sustancias nutritivas.

Concentraciones enzimáticas predominantes.

Zona 1: fosfatasa alcalina (rata, hombre)
(periportal)

Zona 3: NADH diaforasa (rata)
Lactato deshidrogenasa (rata)

Una función hepática importante es la de producir bilis, que es un líquido de color amarillo pardo claro que se secreta en forma continua en cantidades diarias de 600 ml. Cada célula hepática tiene acceso a un aparato excretor por medio de canalículos biliares; estos canalículos se dirigen desde el centro del lobulillo hacia la periferia (flujo centrífugo), donde la bilis se vacía en el conducto biliar que se encuentra en cada espacio portal, los cuales se unen para formar el conducto hepático común.

La vesícula biliar se encuentra en la superficie inferior del hígado, su función es almacenar y concentrar la bilis, esta concentración se produce al absorberse agua de la bilis hacia la mucosa de la vesícula biliar concentrándose 6 a 10 veces, a diferencia de la que proviene del hígado. La capacidad de almacenamiento de la vesícula es de 30 a 50 ml (3).

El conducto cístico drena la vesícula biliar y, unido al conducto hepático, forman el conducto colédoco. Este entra al duodeno a nivel de la papila duodenal. Su orificio está rodeado por el esfínter de Oddi y se une al conducto pancreático principal antes de entrar al duodeno (Fig. 4) (5).

Las paredes de los conductos biliares extrahepáticos y de la vesícula biliar contienen tejido fibroso y musculatura lisa.

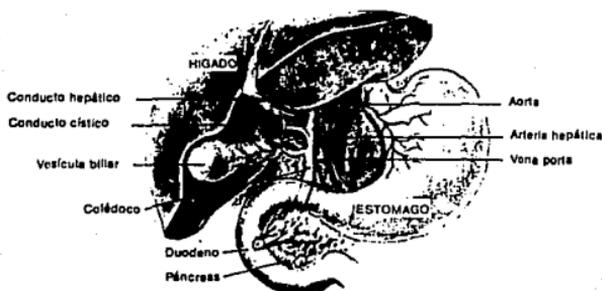


Fig. 4

Citología Hepática.

El hígado está compuesto de dos tipos de células, los hepatocitos que provienen del epitelio y realizan una multitud de actividades metabólicas y las células de Kupffer que son parte del sistema reticuloendotelial (hematopoyético)(27).

Las células hepáticas son de forma poliédrica con un diámetro de 20 a 30 milimicras. Presentan tres tipos de superficie; la sinusoide, que es la membrana donde ocurre el intercambio de sangre del hígado, la segunda superficie adyacente del hepatocito comprende la mitad de su perímetro y su función es transmitir información de una célula a otra. El tercer tipo de superficie es una pequeña porción que se encuentra entre los hepatocitos adyacentes y tiene la función de secretar

bilis. La ultraestructura de microvellosidades de la membrana, multiplica la superficie de contacto y de intercambio con la bilis y la sangre alrededor de 600 m² de superficie de contacto entre sangre y hepatocitos (2).

Según Roullier (4) las células hepáticas tienen una orientación bipolar (polo biliar-polo hepático) y están dotadas de un abundante retículo endoplásmico y ergatoplasma, como es propio de las células con una activa síntesis proteica. Los núcleos hepáticos humanos son diploides y un pequeño grupo tetraploide. También se presentan con frecuencia células hepáticas binucleadas.

En el citoplasma se encuentran varios organelos, existen alrededor de 2,000 a 3,000 mitocondrias, las cuales encierran todos los constituyentes del ciclo de Krebs y la cadena respiratoria (fosforilación oxidativa), así como todas sus enzimas; la energía producida a nivel mitocondrial, se utiliza en particular para funciones de síntesis, sin embargo es evidente que las cifras oscilen según los estadios funcionales y las alteraciones patológicas (4).

El retículo endoplásmico es la mayor porción de la -- fracción microsómica, es un sistema de canales paralelos en cuya membrana se encuentran los ribosomas, partículas de 15 a 30 nm de diámetro, que efectúan las síntesis de proteínas de secreción interna, la síntesis de colesterol, la conjugación de bilirrubina y la detoxificación de drogas.

El aparato de Golgi consiste en un grupo de laminillas

que tienden a estrecharse en canales internos. Las principales funciones son transportar y secretar moléculas como la bilirrubina y proteínas, especialmente lipoproteínas y glicoproteínas.

Las células de Kupffer son macrófagos que han tenido una estimulación in vivo. Esto produce un aumento en la actividad bactericida debido a un aumento en el número de lisosomas y contenido en hidrolasas ácidas (12).

Los macrófagos que se encuentran en el hígado fagocitan células rojas y otros elementos celulares, por lo que también son importantes sitios de almacén de fierro (27). Las diferentes proteínas plasmáticas sufren recambios con ritmos diversos. De varias proteínas del plasma humano, el promedio de vida, antes de la sustitución, va de unas horas a varios días, pero las proteínas plasmáticas que han sido purificadas y tratadas para alterar en forma irreversible su estructura tridimensional y que luego vuelven a entrar a la circulación, muy pronto sufren endocitosis y son desintegradas por los macrófagos hepáticos.

La activación de los macrófagos puede ser mediada por contacto directo con microorganismos, sus productos, o agentes inertes. El concepto de macrófagos activados es importante para entender su participación en la defensa contra la --- infección, destrucción de restos celulares y modulación de la respuesta inmune.

Pese a su estructura semejante a otras células, el hígado

realiza un variado número de funciones fisiológicas y esto sólo es posible por un cambio rítmico de los diferentes mecanismos metabólicos. Así por ejemplo, la producción de bilis se realiza principalmente durante el día y la síntesis de glucógeno durante la noche.

Entre las propiedades más importantes del tejido hepático está la capacidad de regenerarse; cuando las células sufren daño por toxinas, interferencia con el aporte sanguíneo u obstrucción del flujo biliar, las células restantes se regeneran rápidamente; el estímulo exacto se desconoce (9).

Observaciones realizadas en hígado de rata y cultivos celulares, demuestran que la división celular está sometida a controles ejercidos por el "ambiente" de la célula (12).

Cuando se presenta una lesión que interesa únicamente al parénquima, se puede restablecer la arquitectura normal de la glándula, pero si los lesionados son los principales vasos sanguíneos y conductos biliares, es imposible la restauración completa. En estas circunstancias se estimula la fibrinogénesis activa y se forma tejido cicatrizal. Se forman nódulos regenerativos de manera no uniforme, que comprimen los vasos que los nutren causando hipertensión porta.

El flujo sanguíneo en las zonas de nódulos regenerativos es principalmente arterial y, por consiguiente, éstos son muy vulnerables a las fluctuaciones de presión arterial (9).

La regeneración del hígado humano tras extensas necrosis parenquimatosas, rara vez conduce a un resultado satisfactorio.

Químicamente se encuentra un mayor contenido en ADN durante la regeneración. También se incorporan transitoriamente más lípidos y glucógeno a la célula. Asimismo, las fosfatasa y el citocromo C están aumentados. Condición previa para una regeneración sin trastornos, es una dieta abundante de hidratos de carbono y proteínas de alto valor. Las alteraciones circulatorias y la edad avanzada rebajan la capacidad regeneradora (4).

Fisiología.

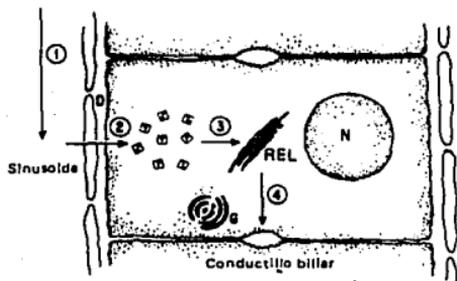
El hígado, la glándula mayor del cuerpo, tiene muchas funciones complejas. Estas incluyen la formación de bilis y sales biliares, la reducción y conjugación de las hormonas esteroides suprarrenales y gonadales, la destoxificación de muchas sustancias y toxinas, el almacenamiento de carbohidratos, la formación de cuerpos cetónicos, la elaboración de proteínas plasmáticas, la formación de urea y muchas funciones importantes en el metabolismo de los lípidos. Por ello, sólo se revisarán los aspectos más relevantes de su funcionamiento en base al tipo de circulación que posee (5).

-Excreción.

La función excretora del hígado, se relaciona con la formación y excreción de bilis (4) cuyos componentes principales son, la bilirrubina y los ácidos biliares.

El 80% al 90% de la bilirrubina sérica procede de la

desintegración de hematíes al término de su vida, que es de 120 días en el sistema reticuloendotelial. La otra pequeña proporción (10 a 20%) deriva de citocromos, peroxididasas o precursores eritrocíticos. En el hombre promedio se destruyen 6.25 g de hemoglobina aproximadamente; la porción globina entra a formar parte del almacén de proteínas, el hierro se almacena en el hígado para volver a reciclarse y el anillo de protoporfirina se reduce para formar bilirrubina (alrededor de 250 mg). Esta bilirrubina es insoluble en agua y se libera del sistema reticuloendotelial unida a la albúmina para transportarse al hígado. No se conocen bien los mecanismos de disociación de la membrana de la célula hepática en el complejo de bilirrubina y albúmina y el de captación de bilirrubina. Se ha demostrado la existencia de dos proteínas _ceptoras fundamentales (Y y Z) en el citoplasma, que quizá determinen la velocidad del paso de la bilirrubina y otros aniones orgánicos a través de las membranas de las células hepáticas. La bilirrubina se conjuga con dos moléculas de ácido glucurónico. Estudios recientes sugieren que el monoglucuronato de bilirrubina se produce en el retículo endoplásmico liso. Una vez conjugada la bilirrubina, se transporta a la superficie canalicular del hepatocito atravesando la membrana y cayendo al canalículo por un proceso activo que ocurre tal vez por pinocitosis inversa y unidireccional _ (Fig. 5) (9).



D = espacio de Disse; □ □ = proteínas citoplásmicas de conjugación
REL = reticulo endoplásmico; N = núcleo; G = aparato de Golgi. ...

Fig. 5

La microscopía electrónica permitió establecer la aparente existencia en el hepatocito, de un "aparato excretor de la bilis" que estaría formado por el reticulo endoplásmico, el aparato de Golgi y los lisosomas. Los canaliculos biliares contienen numerosas microvellosidades a través de las cuales se excreta el pigmento y se transporta hacia el duodeno. El transporte activo de la bilirrubina conjugada desde la célula hepática hasta el conductillo biliar, es la etapa limitante del ritmo en el metabolismo de la bilirrubina. Si se regurgita bilirrubina conjugada hacia la sangre se fija en la albúmina con una firmeza mucho menor que la bilirrubina no conjugada.

El glomérulo puede filtrar la bilirrubina conjugada ya que es soluble en agua. En el intestino, la bilirrubina queda expuesta a la acción bacteriana y se cataboliza a urobilínogeno y, posteriormente, a urobilina. La circulación entero-hepática reabsorbe con eficiencia el urobilínogeno y la mayor parte del mismo se excreta hacia la bilis (Fig. 6) (9).

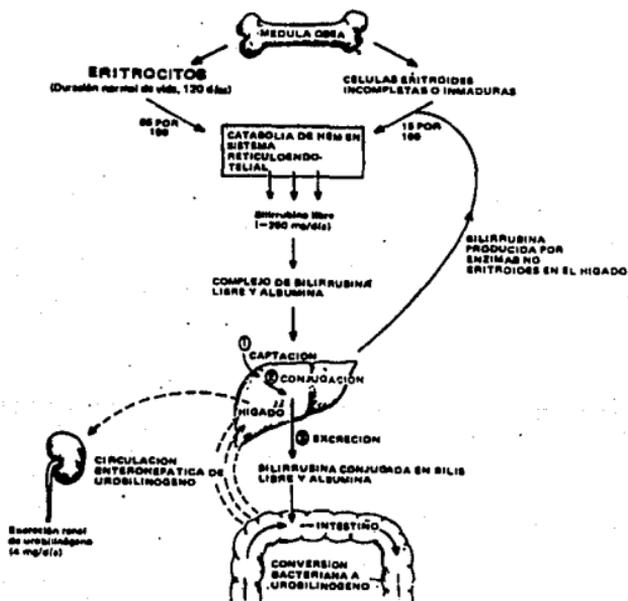


Fig. 6

Los ácidos biliares se forman en las células hepáticas, los principales son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, son derivados de la colesiterina y antes de su excreción hacia la bilis se conjugan con la glicina y la taurina, una vez secretados se almacenan en la vesícula durante el ayuno y en la digestión se excretan en la luz del tubo intestinal. Tanto para la bilirrubina como para los ácidos biliares existe una circulación enterohepática. Con la bilis se expulsan sustancias exógenas, medicamentos (sulfamidas), bacterias y colorantes.

-Destoxificación.

El mecanismo de conjugación es un recurso del organismo para metabolizar diversas sustancias de origen endógeno (hormonas esteroideas) y exógeno (toxinas). Realiza una función desintoxicante cuando transforma ciertos metabolitos en sustancias inactivas fisiológicamente, que puedan ser eliminadas con facilidad y es un recurso para solubilizar sustancias facilitando el transporte y excreción (21).

Las principales reacciones químicas que intervienen en estos pasos son:

Oxidación:- Transformando alcohol en ácidos: alcohol metílico en ácido fórmico; hidrocarburos aromáticos a fenoles y también grupos metilo a carboxilo.

Reducción:- En este tipo de reacciones pueden aparecer productos tóxicos, como ejemplo se tiene la reducción de _

cloral en alcohol tricloroetilico, que luego se conjuga con ácido glucurónico.

Hidrólisis:- Por este mecanismo, el hígado elimina los fármacos por ejemplo, ácido acetilsalicílico a ácidos acético y salicílico.

La biotransformación realizada por estas reacciones se conoce como fase I e implica en sí la transformación de _ compuestos no polares en polares, que posteriormente se unirán a otra molécula formando un conjugado, constituyendo la _ fase II.

En el hombre existen ocho agentes principales de conjugación, el más importante es el ácido glucurónico y los restantes son la glicina, cisteína, glutamina, ácido acético, grupos metilo y tiosulfato.

En cada reacción suelen intervenir enzimas específicas o sistemas enzimáticos de gran importancia en la función celular del hepatocito.

Metabólica y Sintética.

Todas las sustancias absorbidas de los alimentos en el intestino (a excepción de las que pasan por la linfa al conducto torácico) son transportadas por la vena porta hacia el hígado que es el principal centro de distribución de _ nutrientes, mostrando con ello una gran flexibilidad metabólica puesto que tiene que ajustar sus actividades a la muy variable composición de la mezcla de nutrientes, y al trata-

miento y mantenimiento de concentración constante en la sangre sistémica (14).

-Metabolismo de carbohidratos.

En el metabolismo de carbohidratos, el hígado efectúa las siguientes funciones: 1) almacenamiento de glucógeno; 2) conversión de galactosa y fructosa a glucosa; 3) gluconeogénesis y 4) formación de muchos compuestos químicos importantes a partir de los productos intermedios del metabolismo de carbohidratos (9).

Una vez que la glucosa ha penetrado al hepatocito puede utilizarse de inmediato para proporcionar energía o puede almacenarse en forma de glucógeno. El hígado puede almacenar hasta 5 a 8% de su peso en glucógeno que puede transformarse nuevamente a glucosa, de acuerdo a las necesidades tisulares y al mantenimiento de la concentración normal de glucosa en sangre. En las lesiones hepáticas, el hígado renuncia a todas las funciones restantes a favor de la formación de azúcar (4).

Cuando las reservas corporales de carbohidratos disminuyen, puede formarse glucosa a partir de ciertos aminoácidos. Por ejemplo, la desaminación de alanina produce ácido pirúvico que puede transformarse en glucosa, este proceso recibe el nombre de gluconeogénesis. Varios aminoácidos más complejos pueden producir azúcares de 3, 4, 5 y 7 carbonos que ingresan al ciclo de las pentosas fosfato para transformarse

en glucosa. Cuando existe daño hepático severo, se puede producir hipoglucemia debido a la incapacidad del hígado para generar glucosa.

-Metabolismo de lípidos.

El hígado es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la grasa, ya que sintetiza ácidos grasos y colesterol a partir de Acetil Coenzima A, transformando de esta manera el exceso de energía de los alimentos en sustratos de reserva como son las grasas.

Aunque el metabolismo de la grasa ocurre casi en todas las células, las reacciones metabólicas ocurren con mayor rapidez en los hepatocitos. Algunas funciones específicas del metabolismo lipídico son: 1) Un ritmo muy fuerte de oxidación de ácidos grasos para suministrar energía al organismo; 2) formación de la mayor parte de las lipoproteínas; 3) formación de grandes cantidades de colesterol y fosfolípidos; 4) conversión de grandes cantidades de carbohidratos y proteínas en grasa. Las células emplean tanto colesterol como fosfolípidos para formar membranas, estructuras intracelulares y otra muchas sustancias complejas que tienen importancia para la función celular (7).

Normalmente el hígado almacena poca grasa o ninguna, pero puede haber acumulación en casos de inanición o por efecto de toxinas hepáticas como alcohol, tetracloruro de carbono y fósforo.

Habitualmente se ha aplicado la determinación de los niveles de colesterol para el estudio de la enfermedad hepática.

-Metabolismo de proteínas.

Las funciones del metabolismo de proteínas en el hígado son: 1) desaminación de aminoácidos, 2) formación de urea y 3) formación de proteínas plasmáticas.

Cuando hay un exceso de aminoácidos, éstos son desaminados (transaminación) y transformados a piruvato, acetoacetato e intermediarios del ciclo de Krebs para producir energía o convertirse en carbohidratos o grasas. Determinados aminoácidos pueden convertirse también en porfirinas, poliaminas y purinas.

Los grupos amino de los aminoácidos se convierten en urea, el hígado humano fabrica de 20 a 30 g de urea diarios. Cuando existe una lesión en el hígado se forman iones amonio en vez de urea. El amoníaco libre es tóxico para el cerebro (7). La formación de urea por el hígado suprime el amoníaco de los líquidos corporales. Las bacterias intestinales forman continuamente amoníaco que pasa a la sangre; sin la formación de urea, se produciría rápidamente coma y muerte. Cuando se establecen cortocircuitos entre vena cava y porta se puede provocar acumulación excesiva de amoníaco en sangre.

Todas las proteínas plasmáticas, con excepción de las

globulinas gamma, se forman en las células hepáticas. Esto representa el 90% de las proteínas plasmáticas; el hígado cuando pierde la mitad de las proteínas plasmáticas puede restablecerlas en un lapso de 1 a 2 semanas, ya que produce diariamente de 15 a 20 g de proteína.

Las funciones de las proteínas del plasma son:

- 1.- Conservar la presión osmótica de la sangre (la albúmina proporciona el 75% de esta presión).
- 2.- Formar reservas para la regeneración y crecimiento de tejidos.
- 3.- Amortiguar el pH.
- 4.- Transportar sustancias liposolubles y metales.
- 5.- Proveer agentes inmunológicos.
- 6.- Proveer factores de coagulación.
- 7.- Proveer enzimas.

Es interesante el hecho de que, cuando faltan proteínas plasmáticas, se origina una rápida mitosis de las células hepáticas produciendo un crecimiento del hígado y salida de proteínas plasmáticas a la circulación sanguínea, hasta que su concentración se normaliza.

Funciones vasculares para almacenamiento y filtración de la sangre:

Por ser un órgano dilatable, el hígado es un importante

reservorio de sangre en las ocasiones en que exista un exceso y es capaz de suplir de sangre al organismo cuando ha disminuido su volumen.

La extrema permeabilidad de los sinusoides hepáticos permite que se formen grandes cantidades de linfa. Aproximadamente, la mitad de ésta que se forma en el cuerpo en condiciones de reposo, se origina en el hígado.

Las muestras de sangre del sistema portal siempre presentan colonias de bacilos cuando se cultivan (por bacterias provenientes del intestino), pero rara vez se presentan cultivos positivos en sangre sistémica. Esto se debe a que las células de Kupffer que cubren los sinusoides hepáticos pueden "limpiar" la sangre con gran eficiencia, a medida que ésta circula a través de los sinusoides. Cuando una bacteria entra en contacto con una célula de Kupffer, pasa a su interior en menos de 0.01 segundo y queda allí hasta ser digerida.

Es probable que más del 1.0% de las bacterias que ingresan en la sangre porta desde el intestino pueden pasar a través del hígado hacia la circulación sistémica en condiciones normales (8).

Pruebas de Funcionamiento Hepático en Pacientes Politraumatizados.

El laboratorio cuenta con un gran número de valores sobre una diversidad de ensayos realizados a los pacientes, estos valores se consideran junto con otros datos para facilitar las decisiones clínicas.

Las determinaciones bioquímicas que reflejan el estado de enfermedad hepática se conocen como Pruebas de Funcionamiento Hepático. Se han analizado más de 100 pruebas para evaluar la función e integridad del hígado, en base a los centenares de reacciones que ocurren en él; en forma práctica, sólo deben seleccionarse un grupo de procedimientos que se apliquen al problema en particular (25).

Aunque cada paciente y cada caso clínico son únicos, el médico intenta clasificar al paciente atribuyéndole alguna entidad clínica previamente descrita y caracterizada. Este proceso es necesario para poder instituir un programa razonable de tratamiento o cualquier otro método diagnóstico adicional.

El paciente politraumatizado debe considerarse como una clase clínica en la que la evidencia de disfunción hepática puede presentarse por diferentes causas y asociarse a consecuencias adversas.

Por ello se considera que un perfil de pruebas bioquímicas que valore las funciones de conjugación (bilirrubinas), metabolismo y síntesis (albúmina y colesterol), así como daño al parénquima celular (ALT, AST, ALP, LDH) proporcionará infor-

mación acerca de la relación y pronóstico de la disfunción hepática en este tipo de paciente.

Bilirrubinas: La acumulación de bilirrubina en concentraciones mayores de 2.0 a 4.0 mg/dl es la expresión clínica conocida como ictericia. Las elevaciones menores se descubren sólo por métodos bioquímicos y se denominan ictericias subclínicas o larvadas.

Las principales causas de ictericia son: prehepáticas, debido a un aumento de la producción de bilirrubina, hepáticas como resultado de una disminución en la conjugación o en la excreción y obstructivas, debido a un bloqueo en la salida de bilirrubinas hacia el intestino.

Uno de los problemas clínicos es diferenciar entre las causas de ictericia obstructiva, intrahepática y extrahepática.

El término **colestasis** significa estancamiento de bilis o interrupción del flujo biliar; desde el punto de vista morfológico, la colestasis es la acumulación de bilis en los hepatocitos y los conductos biliares, produciendo regurgitación de la bilis a la sangre y disminución del flujo biliar al intestino. La regurgitación de bilis origina la aparición de bilirrubina directa en el suero.

La colestasis intrahepática postoperatoria "benigna" se refiere a la ictericia que aparece 2 a 10 días después

de un procedimiento quirúrgico prolongado, cuando el paciente ha recibido múltiples transfusiones sanguíneas y ha tenido complicaciones como hipotensión y falla cardíaca. Otras causas de ictericia postoperatoria pueden ser: 1) Hemólisis 2) Hepatotoxicidad por halotane 3) Choque hepático 4) Infección bacteriana.

Albúmina: Desde el punto de vista cuantitativo, es la proteína más importante que produce el hígado; es un importante regulador del crecimiento corpuscular y del volumen intravascular. Su concentración normalmente es de 3.0 a 5.0 g/dl y se mantiene por la síntesis hepática que produce entre 120 y 200 mg/Kg al día (9).

Los niveles de albúmina sérica generalmente disminuyen cuando la enfermedad hepatocelular se presenta por más de tres semanas. No toda la hipoalbuminemia puede ser causada por daño hepático, pueden presentarse niveles bajos por malnutrición, enfermedad renal y condiciones por expansión de volumen.

La enfermedad hepática puede estar relacionada a estos problemas, por lo que es necesario relacionar esta prueba con otras que, asociadas, den un patrón de las anomalías del paciente (26).

Colesterol: El descenso de los ésteres de colesterol se observa en las hepatopatías con serio compromiso celular. Algunos

investigadores no han encontrado caída de los ésteres en hepatopatías agudas o subagudas. Es indudable que el pronóstico es mejor cuando el colesterol se mantiene en un nivel normal. - El pronóstico es en cambio grave, si ambas fracciones, la libre y la esterificada están muy deprimidas.

El colesterol es normal o está deprimido en la ictericia hepatocelular y se encuentra elevado en la obstructiva. En enfermos con hepatitis, el nivel de colesterol puede ser algo bajo o normal, en ictericia hepatocanalicular (colestasis intrahepática) aparecen elevaciones mayores de 500 mg/dl.

El ascenso de colesterol en la colestasis es consecuencia de la menor excreción biliar, menor absorción intestinal y menor oxidación a ácidos biliares. En el diagnóstico diferencial no tiene, sin embargo, la importancia de otras enzimas como la fosfatasa alcalina y la 5' nucleotidasa.

Enzimas Séricas: El valor diagnóstico de la elevación de los valores de las enzimas en suero durante la enfermedad hepática, se ha determinado a partir de observaciones empíricas en un gran número de pacientes. Su utilidad en el diagnóstico depende de su especificidad para el hígado y de su sensibilidad para detectar daño hepático. La primera característica se relaciona al patrón de distribución enzimática en varios órganos y, la segunda, depende del contenido relativo y velocidad de síntesis de las enzimas en el hígado, su fácil liberación en organelos celulares, del daño celular y su _

velocidad de depuración del suero (2).

La concentración de enzimas en el suero indica la amplitud de la lesión celular, pero no puede utilizarse como índice para el pronóstico, "aún cuando existe un paralelismo entre la elevación de la actividad enzimática y la bilirrubinemia, hay excepciones" (25).

De acuerdo a lo anterior, las enzimas se pueden ordenar en cuatro categorías.

Grupo I.- Las que presentan mayor aumento en la ictericia obstructiva que en la hepatitis aguda.

Fosfatasa alcalina (ALP).

Leucín Amino Peptidasa (LAP).

5' Nucleotidasa (5'N).

Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT).

Grupo II.- Las que presentan un mayor aumento en la hepatitis aguda que en la ictericia.

Alanín Amino Transferasa (ALT).

Aspartato Amino Transferasa (AST).

Ornitin Carbamil Transferasa (OCT).

Isocitrato Deshidrogenasa (ICD).

Aldolasa (Ald).

Grupo III.- Las que presentan sólo un ligero aumento en hepatitis e ictericia.

Lactato Deshidrogenasa (LDH).

Creatincinasa (CK).

Lipasa

Lecitinasa.

Grupo IV.- La que se presenta disminuida en la hepatitis aguda y normal o ligeramente disminuida en la ictericia -- obstructiva.

Colinesterasa.

Fosfatasa Alcalina (ALP).

Se aplica este nombre a un grupo de enzimas que hidrolizan ésteres de fosfato orgánico en un pH alcalino, produciendo un radical orgánico y fosfato inorgánico.

Formalmente se llaman monoéster fosfohidrolasa ortofosfórica y fué la primera enzima reportada que presentaba un aumento en pacientes con desorden hepatobiliar en 1930, desde entonces, ha sido el principal indicador de enfermedad hepática por colestasis.

Las fosfatasas alcalinas existen en muchos sitios del cuerpo incluyendo el hígado, hueso, intestino delgado, riñón, placenta y leucocitos. Todas estas enzimas catalizan la misma reacción, por lo que se conocen como isoenzimas. Su función precisa permanece desconocida.

La depuración de fosfatasa alcalina es similar a la de la albúmina. Se piensa que la fosfatasa alcalina encontrada en suero, orina, bilis y linfa pertenece a la enzima liberada de los tejidos.

El examen por microscopía electrónica utilizando técnicas

citoquímicas, ha localizado la ALP en membranas plasmáticas, aunque algo de enzima se ha visto asociado con membranas intracelulares que incluyen el aparato de Golgi, el retículo endoplásmico y el núcleo. La actividad enzimática aparece en las microvellosidades de la membrana de la mucosa intestinal, en los túbulos proximales del riñón y en la placenta. Se propone otra función de la fosfatasa alcalina en la calcificación del hueso, ya que la enzima se encuentra en los osteoblastos y su actividad aquí, correlaciona con el número de células osteoblásticas. En el hígado, la enzima se asocia con la membrana sinusoidal y la canalicular.

Por esta asociación de la fosfatasa alcalina con las membranas, se propone la teoría que quizá es importante en los procesos de membrana para regular sus propiedades físicas y sus dimensiones.

Generalmente se acepta que los niveles elevados de ALP en suero se originan en los tejidos bajo estimulación metabólica. Desde el punto de vista clínico, raramente se examinan tejidos para la determinación de fosfatasa alcalina, ya que los niveles en suero han sido bien establecidos. En gente aparentemente sana, mucha de la enzima circulante parece ser del tipo encontrado en hígado o hueso.

Se han propuesto dos teorías acerca del mecanismo de elevación en el suero de la ALP durante la enfermedad hepática.

1).- La elevación resulta de la regurgitación en suero de la ALP proveniente de un hígado dañado.

2).- El hígado dañado presenta falla en la excreción de ALP proveniente del esqueleto, intestino y el mismo hígado.

Existen evidencias para suponer que la primera teoría es correcta, ya que: 1) sólo la fosfatasa alcalina de origen hepático es la que aumenta los niveles en suero de pacientes con enfermedad hepática, 2) la velocidad de depuración de la ALP intestinal humana no disminuye en pacientes con obstrucción biliar y 3) en modelos animales se demuestra claramente que sólo la ALP hepática se acumula en suero después de ligar el ducto biliar, o de la administración de sustancias que causan colestasis.

A nivel celular, los mecanismos de elevación de la ALP se encuentran en investigación y aún existen algunos detalles por dilucidar. El aumento de la actividad de ALP depende de la síntesis de proteína y de la del ARN, lo cual representa inducción enzimática y tal vez activación de la enzima.

Muchos datos indican que la elevación ocurre por una - síntesis acelerada de la enzima en el hígado y, subsecuente- mente, regurgitación al suero.

Los ácidos biliares parecen ser uno de los inductores químicos de actividad de ALP en cultivos de hepatocitos de rata y en ratas con el ducto biliar ligado, ya que el aumento de la concentración intrahepática de los ácidos biliares, puede solubilizar la ALP de la membrana de los hepatocitos, enlazarla a ellos y liberarla a la circulación.

Idealmente, los niveles normales de ALP en suero deberían

analizarse en el rango normal de cada individuo, ya que la variación intraindividual para niveles de enzima sérica es mucho menor que la variación interindividual.

Además, los valores normales promedio varían con la edad, siendo relativamente altos en niños, y púberes, presentan una media en la edad madura y aumentan en la edad senil. Un estudio de 317 pacientes con niveles elevados de ALP en suero, reveló que la fuente de elevación fué la isoenzima hepática en 253 pacientes, ninguna evidencia de daño hepático en una tercera parte de estos pacientes llevó a los autores a concluir que la elevación de la isoenzima puede ser inespecífica (20).

Las elevaciones más altas de ALP en pacientes con enfermedad hepática se presentan en colestasis o carcinoma hepático y pueden deberse a causas intrahepáticas o extrahepáticas.

Los valores pueden ser similares en varios tipos de ictericia obstructiva y no permiten encontrar una diferencia.

Valores elevados cuatro veces más de lo normal se encuentran en cirrosis biliar, hepatitis inducida por drogas y rechazo a trasplante de hígado.

Valores de tres veces lo normal son inespecíficos y se presentan en enfermedades hepáticas como hepatitis viral aguda, hepatitis crónica y falla congestiva cardíaca.

Ocasionalmente, las elevaciones de ALP sérica, de origen aparentemente hepático, se presentan en enfermedades que no involucran directamente al hígado. Estas incluyen metaplasia mieloide, infección intraabdominal y osteomielitis (20).

Transaminasas.

Aspartato Amino Transferasa (AST).

Alanín Amino Transferasa (ALT).

Desde su primera descripción en 1937 por Broweshtein, las aminotransferasas se han convertido en los principales indicadores de enfermedad hepática (20).

La AST y ALT catalizan la transferencia de los grupos amino de aspartato y alanina al grupo alfa ceto del ácido cetoglutarico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico.

Mientras que la AST se presenta en una amplia variedad de tejidos, como corazón, músculo esquelético, riñón y cerebro, además del hígado, la ALT se localiza principalmente en éste último.

Intracelularmente, la AST se presenta en mitocondria y citosol.

Ambas enzimas se presentan en el suero como apoenzimas y holoenzimas utilizando o no el cofactor Piridoxal 5' fosfato, por lo que existen seis formas diferentes de AST y ALT circulando en sangre. Estas enzimas son importantes en la gluconeogénesis ya que facilitan la síntesis de glucosa a partir de intermediarios del metabolismo que no son carbohidratos.

Las isoenzimas de AST de mitocondria y citosol son distintas inmunoquímicamente. Aproximadamente el 80% de la AST en biopsia de hígado de adultos normales es de origen mitocondrial, pero gran cantidad de enzima circulante en suero se origina en el citosol. Esta discrepancia se atribuye a una

mayor capacidad de formación de isoenzima en suero.

Grandes cantidades de AST mitocondrial se encuentran en estadios tempranos de necrosis de tejido.

En casi todas las enfermedades del hígado se encuentran niveles elevados de AST y ALT. La elevación del nivel de amino transferasas es de bajo pronóstico para predecir el resultado del desorden hepatocelular agudo, y es un pobre reflejo de la extensión de necrosis celular del hígado. Los niveles superiores a ocho veces el límite promedio normal no son - específicos y pueden encontrarse en cualquier clase de enfermedad hepática. Los niveles raramente se elevan en ictericia obstructiva o cirrosis, a más de 500 U/l y usualmente son menores de 300 U/l en hepatitis alcohólica.

En obstrucción aguda del ducto biliar debido a cálculos biliares, los valores de ALT y AST pueden elevarse en más de 1,000 U/l entre 24 y 48 horas y declinar posteriormente. Las elevaciones más altas de aminotransferasas se encuentran en casos de daño hepatocelular debido a inducción por drogas, exposición a hepatotoxinas y hepatitis viral.

La elevación temprana de aminotransferasas en hepatitis aguda, usualmente precede a la elevación de bilirrubinas durante cerca de una semana (rango de 1 a 16 días). Por lo que las transaminasas alcanzarán su máximo punto y declinarán cuando la bilirrubina principia a elevarse. Sin embargo, una disminución en los niveles de aminotransferasas no siempre es un signo de recuperación. En hepatitis fulminante, la dis-

minución de los niveles de ALT y AST pueden reflejar destrucción masiva de células hepáticas con inadecuada recuperación y mal pronóstico para la vida.

Lactato Deshidrogenasa (LDH).

La LDH es una enzima citoplasmática que se encuentra en muchos tejidos catalizando la reacción de transformar lactato a piruvato, un importante compuesto del metabolismo intermediario (25).

En el suero se presenta en forma de cinco isoenzimas. La determinación de LDH es usualmente de poco valor diagnóstico en daño hepático por su baja especificidad. Sin embargo, es de ayuda en detectar hemólisis superpuesta a daño hepático porque en este caso, su elevación es mucho mayor "proporcionalmente" que la de las transaminasas, debido a la alta concentración de LDH en los glóbulos rojos.

Síndromes de disfunción hepática asociados al politraumatizado.

Hepatitis isquémica.

Este síndrome se presenta en asociación con choque severo y se debe a la reducción del flujo sanguíneo en hígado, se piensa que además, las catecolaminas endógenas así como las exógenas administradas terapéuticamente, probablemente contribuyan (15).

La característica presente en la hepatitis isquémica es la elevación de AST y ALT con valores de más de 1,000 U/l y las concentraciones máximas se presentan alrededor de las 24 horas de episodio isquémico (15, 18, 19).

La bilirrubina plasmática y la ALP se presentan en concentraciones normales o ligeramente elevadas.

El diagnóstico histológico es necrosis centrilobular, presentándose marcada congestión de la vena central, distensión de los sinusoides en el área central así como infiltración de neutrófilos. Debido a que este síndrome se reconoce rápidamente, no es necesaria la biopsia de hígado para valoración diagnóstica.

Según F. Hawker (10) esta condición no es rara y la mortalidad llega al 60% debido al choque o a las causas que lo provocaron y no a la falla hepática. En varios reportes se ha informado que la hepatitis isquémica no tiene consecuencias adversas si se puede controlar el episodio de choque; sin embargo, también se piensa que predispone más tarde al desa-

rollo del síndrome conocido como ictericia de la UTI.

Ictericia de la UTI.

La ictericia es una de las manifestaciones más comunes de disfunción hepática en enfermos críticos; se han reportado principalmente casos relacionados a trauma severo y sepsis intraabdominal postoperatoria (10, 23).

La ictericia de la UTI se desarrolla una o dos semanas después de iniciado el evento que provocó el choque. También se han descrito casos que se presentan relacionados a sepsis, uno o dos días después del período postoperatorio.

La sepsis parece ser la causa precipitante y los reportes varían en un rango que va de 0.9 a 54% y parecen depender de la severidad del trauma, del sitio de infección y del microorganismo infectante.

Después del trauma, es más común el diagnóstico de sepsis en pacientes ictericos; se ha observado que la elevación máxima de bilirrubina llega a coincidir con el diagnóstico de infección. La hiperbilirrubinemia puede también desarrollarse en tejido dañado y en ausencia de sepsis; así como por múltiples transfusiones sanguíneas.

La ictericia de la UTI representa la clásica falla hepática dentro del síndrome de falla orgánica múltiple (FOM).

El perfil hemodinámico asociado a sepsis y enfermedad hepática, consiste en gasto cardíaco alto, resistencia baja del sistema vascular, el consumo de oxígeno aumenta, pero

la extracción en tejidos periféricos se encuentra disminuida.

Las pruebas bioquímicas muestran una elevación progresiva de bilirrubina en plasma que usualmente llega a su máximo entre 8.8 y 17.6 mg/dl (150-300 micromol/l) pero puede llegar hasta 47 mg/dl. Del 70 al 80% de los casos es bilirrubina conjugada.

Si existe un episodio concurrente de hepatitis isquémica, las concentraciones de aminotransferasas pueden estar aumentadas en forma significativa; sin embargo, lo típico es que se encuentren normales o ligeramente elevadas. Las concentraciones de ALP pueden ir de normales a varias veces lo normal. El pico de concentración de ALP usualmente sigue al pico de bilirrubina (10).

Las concentraciones disminuidas de albúmina son similares a las de otros pacientes con características traumáticas semejantes.

Las características histológicas de la ictericia de la UTI son con predominio de colestasis intrahepática con canaliculos dilatados que contienen bilis excretada, partículas de pigmento biliar en el citoplasma de los hepatocitos adyacentes y bilis en las células de Kupffer cercanas al centro de los lóbulos, no obstante, no se observa colestasis en todos los pacientes. La esteatosis difusa e hiperplasia de las células de Kupffer pueden ser características. Los sinusoides a menudo son angostos, debido a la turgencia de los hepatocitos en las zonas centrilobulares. La necrosis focal de los hepato-

bitos puede estar ausente o presentarse, pero se reporta con mayor frecuencia después del trauma, por lo que puede ser una expresión que precede al choque (11).

Las anomalías bioquímicas responsables del desajuste observado en el metabolismo de la bilirrubina no se conocen con certeza y se sugiere que en este síndrome, se inhibe el transporte de bilirrubina fuera de los hepatocitos.

Se sugiere que los factores principales en la patogénesis de la ictericia de la UTI son unidos o independientes, la isquemia hepática y la acción hepatotóxica de mediadores de sepsis e inflamación (interleucina-1, factor de necrosis tumoral, leucotrienos, radicales libres y otros metabolitos del ácido araquidónico), también pueden contribuir la transfusión masiva y los efectos del soporte nutricional así como algunas drogas (1, 19, 21, 24).

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL.

A).- Material.

Material de uso común en el laboratorio.

Agujas del número 20 y 21.

Aplicadores de madera.

Consumibles del equipo Express 550 (copas de muestra, cubetas de reacción, recipientes de desecho).

Gasas.

Gradillas.

Guantes desechables.

Jeringas hipodérmicas de 10 ml.

Pipetas serológicas de 1, 2, 5, y 10 ml.

Pipetas volumétricas de 5 ml.

Recipientes para el material sucio.

Tela adhesiva.

Torundas de algodón con alcohol al 70%.

Tubo de látex de 5 mm de diámetro para ligar.

Tubos de ensayo de 12 x 75 y 13 x 100 mm.

Material biológico.

Suero de 100 pacientes politraumatizados que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del H.T.M.S. del I.M.S.S. en estado de choque.

Suero de 100 donadores voluntarios familiares, recolectados en la misma unidad.

Suero control normal de origen bovino.

Suero control anormal de origen bovino.

Equipo automatizado.

Analizador de Química Clínica Express 550.

Centrífuga.

Equipos de trabajo para determinación de:

Albúmina (Diagnóstica Merck).

Alanín Amino Transferasa (Sclavo Diagnostics).

Aspartato Amino Transferasa (Sclavo Diagnostics).

Bilirrubina Directa (Ciba Corning Diagnostics).

Bilirrubina Total (Ciba Corning Diagnostics).

Colesterol (Sclavo Diagnostics).

Fosfatasa Alcalina (Sclavo Diagnostics).

Lactato Deshidrogenasa (Sclavo Diagnostics).

B).- Métodos.

Las muestras biológicas (suero) necesarias para la realización de este trabajo, fueron obtenidas de 100 pacientes politraumatizados que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del H.T.M.S. del I.M.S.S., en el período comprendido del 1º de febrero al 31 de julio de 1992.

A todos estos pacientes se les realizó diariamente análisis de Bilirrubinas, AST, ALT, ALP, LDH, Albúmina y Colesterol, los cuales se denominan Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH).

Al mismo tiempo se practicaron estos estudios a una población de 100 donadores voluntarios que en ese período se presentaron a donar sangre y que contaban con los requisitos necesarios que solicita el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea para que se realice una donación. Los resultados de estos pacientes se manejaron como muestras representativas de una población de referencia.

Toma de muestra.

Escoger y seleccionar una vena adecuada y visible, -- inspeccionando ambos brazos.

Previa asepsia, efectuar la venopunción adecuadamente, extraer la sangre y depositar la muestra sanguínea teniendo cuidado de no hacerlo tan rápido que se pueda hemolizar, ya que una muestra en estas condiciones se considera inadecuada

para cualquier estudio serológico.

En el tubo donde se recolecta la muestra sin anticoagulante se deja formar el coágulo después de lo cual, con un aplicador de madera, se separa éste de las paredes del tubo y se procede a centrifugar a 3,000 r.p.m. durante 10 minutos para separar el suero.

Se toman aproximadamente 0.5 ml de suero y se depositan en una de las copas de muestra del analizador y se procede a programar éste para la realización de las Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH) (ver Anexo I).

CAPITULO III

RESULTADOS.

En la tabla I se presentan los datos estadísticos de las Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH) realizadas a los 100 donadores voluntarios familiares que asistieron al H.T.M.S., del I.M.S.S.

En la tabla II se presentan los datos estadísticos de las PFH realizadas a 100 pacientes politraumatizados. Este conjunto de pacientes se dividió en dos subconjuntos, uno de sobrevivientes (n=72) y otro de no sobrevivientes (n=28).

De los pacientes que fallecieron, 15 tenían diagnóstico de Trauma Cráneo Encefálico (TCE) severo.

En la tabla III se presentan los datos clínicos de los 13 pacientes restantes, se puede observar que presentaron diferentes problemas como: lesión asociada en abdomen, que requirieron laparatomía exploradora de urgencia, apoyo ventilatorio, soporte con aminas vasoactivas (Dopamina, Dobutamina) y otras drogas, así como transfusión de más de dos litros de productos sanguíneos.

Los datos de Pruebas de Funcionamiento Hepático de estos pacientes se presentan en la tabla IV.

En la tabla V se presenta la relación que puede tener un aumento mayor de 3.0 mg/dl de bilirrubina directa en la mortalidad de este tipo de pacientes, de acuerdo al Teorema de Bayes para variables discretas (ver Anexo II).

Tabla I

Datos estadísticos de las Pruebas de Funcionamiento Hepático realizadas a 100 donadores voluntarios familiares.

	\bar{X}	S	valor de referencia de la técnica empleada.
Albúmina	4.2	0.63	3.8 a 5.1 g/dl
ALT	35.0	8.0	hasta 46 UI/l
AST	24.0	9.4	hasta 46 UI/l
Bilirrubina			
directa	0.18	0.05	0.0 a 0.2 mg/dl
Bilirrubina			
total	0.75	0.31	0.2 a 1.0 mg/dl
Colesterol	189	56	hasta 200 mg/dl
ALP	81	21	35 a 134 UI/l
LDH	155	38	hasta 240 UI/l

Tabla II

Datos estadísticos de las Pruebas de Funcionamiento Hepático realizadas a 100 pacientes politraumatizados.

	Sobrevivientes		No sobrevivientes		
	n-72		n-28		t
	\bar{X}	S	\bar{X}	S	
Albúmina	3.1	0.6	2.8	0.41	2.45
ALT	153	132	261	422	1.93
AST	177	149	400	893	1.50
Bilirrubina					
directa	0.8	0.9	4.6	5.6	4.08
Bilirrubina					
total	1.9	1.3	7.0	6.6	6.28
Colesterol	120	37	100	36	2.45
ALP	177	143	167	95	0.63
LDH	657	310	875	633	0.29

TABLE III

Caso	Edad	Sexo	Datos clínicos	Medicamentos aplicados	Apoyo ventilatorio	Nutrición parenteral	Transfusión masiva (2L)
01	21	M	Laparatomía exploradora, abscesos residuales, -- sepsis, falla orgánica múltiple.	Dopamina Dobutamina Cefotaxima Amikacina Ranitidina Metiliprednisolona.	si	si	si
02	28	M	Postoperatorio de reducción de fractura cervical, choque medular, -- traqueotomía, isquemia anóxica postparocardiaco	Dopamina Dobutamina Furosemida Ceftazidina Amikacina Ranitidina DPH	si	si	si
03	63	F	TCE, politraumatizado, -- lavado bronquial con secreciones purulentas, -- sonda nasogástrica con drenado biliar, distensión abdominal.	Dopamina Dobutamina Amikacina DPH Ranitidina	si	si	si

Caso	Edad	Sexo	Datos clínicos	Medicamentos aplicados	Apoyo ventilatorio	Nutrición parenteral	Transfusión masiva (2L)
04	56	F	TCE, politraumatizada, contusión renal derecha, anemia aguda, choque -- hipovolémico	Dopamina Dobutamina Ranitidina Amikacina DFH	si	si	si
05	32	F	TCE, osteitis fémur izquierdo, proceso infeccioso en el mismo, --- abscesos residuales, -- choque séptico.	Dopamina Dobutamina Ceftazidina Ranitidina	si	si	si
06	39	M	Laparatomía exploradora, proceso séptico abdominal con sangrado de tubo digestivo alto.	Dopamina Dobutamina Cefotaxima Amikacina Metronidazol	si	si	si
07	59	M	Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, quemaduras de 2º grado, - sepsis.	Dopamina Dobutamina Ceftazidina Amikacina Ranitidina	si	si	si

Caso	Edad	Sexo	Datos clínicos	Medicamentos aplicados	Apoyo ventilatorio	Nutrición parenteral	Transfusión masiva (2L)
08	86	F	Fractura transtrocanterica insuficiencia respiratoria moderada, insuficiencia -- hepática con origen a de- terminar (probable sepsis).	?	si	si	si
09	80	F	Postoperatorio de fractura transtrocanterica cerrada, isquemia, anoxia cerebral.	Dopamina Dobutamina Furosemida Digoxina Desoxametasona	si	si	si
10	28	M	Laparatomia exploradora, sepsis abdominal, absce- sos residuales.	Dopamina Dobutamina Cefotaxima Amikacina Ranitidina	si	si	si
11	57	F	TCE, politraumatizada, insuficiencia respira-- toria, choque séptico.	Dopamina Dobutamina Ceftazidina Amikacina Ranitidina	si	si	si

Datos clínicos	Medicamentos	Apoyo	Nutrición	Transfusión
	aplicados	ventilatorio	parenteral	masiva (2L)

Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto,	Dopamina	si	si	si
	Dobutamina			

TCE, sepsis abdominal, -- laparatomía exploradora.	Ceftazidina			
	Amikacina			
	Ranitidina			

Fractura transtrocantérica izquierda, politraumatizada, abscesos residuales.	Dopamina	si	si	si
	Dobutamina			
	Cefotaxima			
	Metilprednisolona			

Tabla IV

Datos estadísticos de las PFH de 13 pacientes que presentaron características clínicas que conducen a disfunción hepática

Caso	AST	ALT	BD	BT	LDH	Col.	Alb.	ALP
1	60	40	23.1	29.7	937	68	2.9	225
2	1160	582	7.0	7.8	1718	80	2.6	144
3	73	289	3.3	5.7	801	108	2.3	416
4	81	42	8.8	14.0	958	72	2.1	164
5	80	106	3.5	4.8	589	144	2.9	226
6	127	103	10.9	12.0	552	71	2.8	170
7	3810	1780	4.0	8.3	2876	67	2.0	14
8	201	139	7.6	10.4	748	89	2.0	280
9	290	277	6.0	9.0	597	67	2.6	266
10	1810	825	4.2	7.5	1850	100	2.8	70
11	100	73	5.9	9.6	1226	69	2.2	248
12	241	70	8.5	12.7	650	130	2.3	290
<u>13</u>	<u>455</u>	<u>125</u>	<u>9.9</u>	<u>14.1</u>	<u>618</u>	<u>70</u>	<u>2.5</u>	<u>230</u>
\bar{X}	653	342	7.9	11.2	1816	87	2.46	211

AST- Aspartato Amino Transferasa.

ALT- Alanin Amino Transferasa.

BD- Bilirrubina directa.

BT- Bilirrubina total.

LDH- Lactato Deshidrogenasa.

Col.- Colesterol.

Alb.- Albúmina.

ALP- Fosfatasa Alcalina.

Tabla V

Aplicación del Teorema de Bayes para la Bilirrubina directa.

	Bilirrubina directa menor de 3.0 mg/dl	Bilirrubina directa mayor de 3.0 mg/dl	Totales
Sobrevivientes	70 (PV)	2 (NF)	72 (PV + NF)
No sobrevivientes	15 (PF)	13 (NV)	28 (PF + NV)
Totales	85 (PV+PF)	15 (NF+NV)	100 (PV+PF+NV+NF)

$$\text{Sensibilidad diagnóstica} = \frac{PV}{PV + NF} = \frac{70}{70 + 2} = 0.97 \quad 97\%$$

$$\text{Especificidad diagnóstica} = \frac{NV}{PF+NV} = \frac{13}{15+13} = 0.46 \quad 46\%$$

$$\text{Valor predictivo de la prueba positiva} = \frac{PV}{PV + NV} = \frac{70}{70 + 13} = 0.84 \quad 84\%$$

$$\text{Valor predictivo de la prueba negativa} = \frac{NV}{NV + NF} = \frac{14}{13 + 2} = 0.86 \quad 86\%$$

$$\text{Eficacia de la prueba} = \frac{PV+NV}{PV+PF+NF+NV} = \frac{70+13}{70+15+2+13} = 0.83 \quad 83\%$$

CAPITULO IV

DISCUSION.

En la tabla I se puede observar que en todas las pruebas, excepto el colesterol, los rangos de $\bar{X} \pm 2S$ quedan dentro del valor de referencia de las técnicas empleadas. En términos estadísticos, significa que en estas pruebas se tiene un límite de confianza del 95%.

El dato del colesterol presenta valores elevados que no entran dentro del rango debido a que muchos donadores no cumplieron con el requisito solicitado de ayuno completo.

En la tabla II al realizar el análisis de PFH de pacientes sobrevivientes (n=72) y no sobrevivientes (n=28) por la prueba conocida como "t" de Student, se observa que no existen diferencias significativas para los datos de albúmina, AST, ALT, ALP, LDH y colesterol. Pero que sí se presentan grandes diferencias en las pruebas de bilirrubina ya que la t obtenida para la bilirrubina directa fué de 4.08 y de 6.28 para la prueba de bilirrubina total.

Del total de pacientes estudiados fallecieron 28, lo cual representa un índice de mortalidad del 28%.

De los pacientes que fallecieron, 15 tenían diagnóstico de Trauma Cráneo Encefálico severo, el cual por sí solo fué la causa de la muerte. La mortalidad de estos pacientes no tuvo relación con las alteraciones presentadas en las PFH.

Los traumatismos en nuestra ciudad son eventos de la vida cotidiana, se sabe por ejemplo que los accidentes auto-

movilísticos presentan un incremento notorio de su frecuencia desde los años de 1950 hasta la fecha y que la mortalidad por este mecanismo ocupa el cuarto lugar.

La morbilidad del paciente politraumatizado es muy compleja y la insuficiencia y daño hepático en este tipo de paciente se conoce desde la Segunda Guerra Mundial, inicialmente se conoció como ictericia postoperatoria benigna, lo cual parece ser un nombre equivocado ya que los pacientes que presentan hiperbilirrubinemia tienen índices más altos de mortalidad que aquéllos que no la presentan.

La incidencia de problemas hepáticos en pacientes politraumatizados está en función del tipo de población de pacientes y de definir los criterios de daño hepático y disfunción.

Inicialmente, las Pruebas de Funcionamiento Hepático deben limitar y confirmar la presencia de daño o disfunción hepática para relacionarlas, posteriormente, a los muchos riesgos y factores involucrados en el paciente.

En nuestro estudio, el 46% de los pacientes que fallecieron presentaron alteraciones evidentes de las Pruebas de Funcionamiento Hepático (tabla IV).

Un sistema simple para clasificar las posibles causas de daño hepático y disfunción, permite manejar en cuatro - grupos a estos pacientes, agrupándolos de la manera siguiente:

- 1).- menor suministro de oxígeno que el que se demanda.
- 2).- trauma.
- 3).- hepatitis viral.

4).- daño tóxico.

El inadecuado suministro de oxígeno al hígado es el más importante agresor de la función hepática. Cualquier situación que disminuya el oxígeno en sangre, limite el suministro al hígado o aumente sus necesidades, puede provocar daño hepático.

La disminución del fluido sanguíneo se acepta como la causa más común de hepatitis isquémica y existe evidencia de que ésta puede ser el factor etiológico principal para la ictericia asociada con trauma, sepsis y falla orgánica múltiple. La perfusión arterial hepática parece ser que se mantiene bien hasta que la presión arterial sistémica llega a 50 mm de Hg.

Además del choque hipovolémico por sangrado, algunos de los efectos de la terapia que afectan al fluido sanguíneo hepático pueden deberse al apoyo ventilatorio, el cual reduce la capacidad de excreción de bilirrubina; también se sabe que los agentes inotrópicos del tipo de la butamina y la dobutamina causan cambios en la presión sanguínea y el gasto cardíaco, produciendo efectos adversos en la perfusión del hígado.

El daño al hígado también puede deberse a fármacos y a virus hepatotrópicos.

En el presente estudio, dos pacientes (casos 2 y 7) presentaron el síndrome de hepatitis isquémica el cual se reconoció inmediatamente por la elevación de transaminasas y datos clínicos de anoxia y paro cardíaco.

En el paciente 7, se sospechó que la causa de la hepatitis fulminante se debió a infección por virus de hepatitis "C", pero como no se cuenta con las pruebas de laboratorio para identificarlo no se pudo confirmar esta sospecha.

Los rangos de mortalidad manejados por la literatura para hepatitis isquémica son de más del 50%, pero si se logra controlar el choque es posible que no existan consecuencias adversas.

Después del trauma, la sepsis es el diagnóstico más común en pacientes ictericos y parece depender de la severidad de la enfermedad y del sitio de infección en el organismo.

Nueve de los pacientes estudiados (casos 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, y 13) presentaron choque séptico, las pruebas bioquímicas mostraron una elevación progresiva en la concentración de bilirrubinas, misma que del 70 al 90% es conjugada; las concentraciones de aminotransferasas, a excepción del caso 10, sólo se elevaron en forma moderada. Las concentraciones de fosfatasa alcalina se mantuvieron al doble de lo normal, más altas que en pacientes similares sin ictericia pero menos que en aquéllos con obstrucción biliar extrahepática, de acuerdo a la literatura.

Las concentraciones disminuidas de albúmina y colesterol son sólo un poco más bajas que las de los pacientes no ictericos con traumas similares.

Las concentraciones de LDH son similares a las de la población de pacientes politraumatizados.

La hiperbilirrubinemia también puede desarrollarse en ausencia de sepsis (casos 4 y 9) y un episodio anterior de hepatitis isquémica, transfusiones masivas, así como medidas terapéuticas utilizadas en la UTI, pueden ser factores que la provoquen.

De acuerdo a lo anterior, 11 de los pacientes de este trabajo presentaron el síndrome de ictericia de la UTI; las características histológicas de biopsias realizadas en otros estudios, permiten ver que predomina la colestasis intrahepática, con canaliculos dilatados que contienen desechos biliares, partículas de pigmento biliar en el citoplasma de los hepatocitos adyacentes y bilis en las células de Kupffer - cerca de los centros de los lóbulos. Sin embargo, la colestasis intrahepática no se observa en todos los pacientes. La esteatosis difusa y la hiperplasia de las células de -- Kupffer pueden ser características más distintivas. Los sinusoides a menudo son estrechos debido a la turgencia de los hepatocitos en zonas centrilobulares. La necrosis de hepatocitos focales puede no presentarse, pero se reporta en forma frecuente después del trauma y puede ser una expresión que anteceda al choque.

Las anomalías bioquímicas del deterioro observado en el metabolismo de la bilirrubina no se conocen con certeza. La bilirrubina conjugada en hepatocitos normales se excreta en forma rápida, en este síndrome se inhibe el transporte de bilirrubina conjugada.

En pacientes que sobreviven a este síndrome, la función del hígado regresa a la normalidad; sin embargo, en pacientes que mueren no se sabe si la disfunción hepática influyó en el pronóstico. De acuerdo a nuestros resultados y utilizando el teorema de Bayes el valor predictivo de concentraciones de bilirrubina mayores de 3.0 mg/dl es de un 86% para pacientes no sobrevivientes (tabla V, Anexo II).

Parece ser que el hígado tiene un papel protector de todo el organismo, ya que la falla de su función fagocítica en politraumatizados puede potenciar los efectos adversos de mediadores sépticos en otros órganos.

Los microorganismos que normalmente se presentan en el intestino, aumentan cuando existe una alcalinización gástrica, íleo paralítico y ciertas drogas, lo que predispone a un sobrecrecimiento bacteriano. Consecuentemente, las bacterias y endotoxinas producidas predisponen a endotoxemia y bacteremia portal.

Aunque las células de Kupffer pueden ejercer efectos inmunosupresores, su papel más importante durante una enfermedad crítica, es como células fagocíticas; ahora bien, la capacidad fagocítica de las células de Kupffer se deprime en hipoxemia, isquemia hepática, en presencia de grandes cantidades de material fagocitable y con deficiencia de fibronectina.

Cuando las células de Kupffer se exponen a endotoxinas, liberan una variedad de mediadores que incluyen la Interleu-

cina I, el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) y varios metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo los leucotrienos y radicales libres.

Las endotoxinas inducen colestasis y disminución del fluido biliar, junto con la Interleucina y el FNT tienen efectos especiales sobre el metabolismo de los hepatocitos que podrían explicar las características histológicas del síndrome de Ictericia de la UTI.

Actualmente no existe un tratamiento específico para el paciente con riesgo de ictericia de la UTI, así que su manejo se lleva a cabo con terapias de resucitación que incluyen mantenimiento de volumen y cirugías tempranas.

En el caso de sepsis, el tratamiento se lleva a cabo por drenado de focos sépticos y la institución de terapia antibiótica apropiada.

El monitoreo intensivo de estos pacientes puede reducir la incidencia de efectos adversos.

CONCLUSIONES

1.- El paciente politraumatizado presenta en forma general, estado de choque, que puede causar alteración en la perfusión del hígado que, a su vez, puede conducir a daño o a disfunción hepática.

2.- El monitoreo intensivo de estos pacientes debe aumentarse cuando existan Pruebas de Funcionamiento Hepático alteradas.

3.- El daño hepático en pacientes politraumatizados puede medirse a grosso modo por las concentraciones de aminotransferasas; en aumentos mayores a 500 UI/l se deben buscar las causas en hipoxia, drogas (halotano, paracetamol), fármacos y virus hepatotrópicos.

4.- La metodología utilizada para la realización de las pruebas de Funcionamiento Hepático que se utiliza en el H.T.M.S., cumple con los requisitos de control de calidad estipulados por el I.M.S.S.

5.- Se debe tener en cuenta que el daño que produce isquemia hepática puede conducir, posteriormente, al síndrome de ictericia de la UTI, otras posibles causas a considerar son: apoyo ventilatorio, acción de endotoxinas y mediadores de inflamación por sepsis, transfusión sanguínea, drogas, fármacos y ---

nutrición parenteral.

6.- La terapia con drogas debe ser racionalizada, procurando utilizar aquéllas con menor potencial hepatotóxico.

7.- Debido a que no hay tratamiento específico actualmente, los avances a futuro, deben encaminarse al control y manipulación de algunos de los mediadores de inflamación, previniendo daño a los hepatocitos.

ANEXO I

Determinación de Albúmina (MercKotest 15807).

Fundamento: La albúmina de suero tiene la propiedad de unirse a través de puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waal's a ciertos colorantes e indicadores como el verde de bromocresol, formando complejos coloridos cuya intensidad es proporcional a la concentración de este medio biológico.

Reactivos:

Acido láctico ($\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$)	806	mmol/l
Verde de bromocresol	1,432	mmol/l
Hidróxido de sodio (NaOH)	5,000	mmol/l
Tween 20	20	ml/l
Agua destilada c.b.p.	1,000	ml

Condiciones de reacción:

Longitud de onda primaria	540 nm
Longitud de onda secundaria	600 nm
Tipo de prueba	Lineal suprimida
Temperatura de reacción	37° C
Valor de referencia	3.8 a 5.1 g/dl

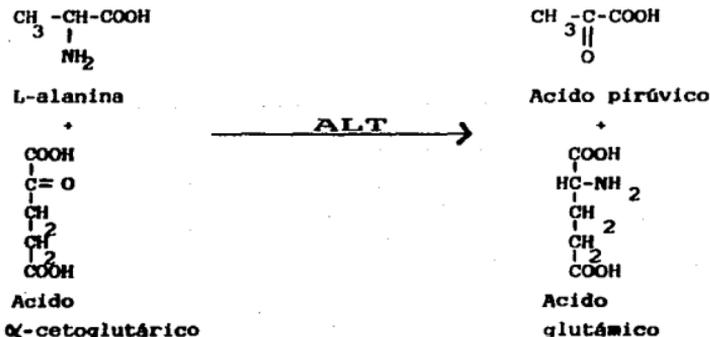
Determinación de Alanin Aminotransferasa (Sclavo 81492).

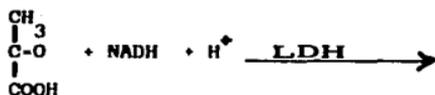
Fundamento: Este método se basa en el procedimiento de optimización enzimática, según la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

La ALT cataliza la transferencia del grupo amino de la L-alanina al alfa cetoglutarato. El piruvato formado en la desaminación de la alanina es transformado en lactato por la enzima LDH, y la coenzima NADH es oxidada a NAD⁺.

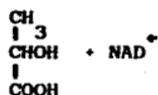
La velocidad de oxidación del NADH medido en espectrofotómetro a 340 nm es proporcional a la actividad de la ALT.

REACCION QUIMICA:





Acido
pirúvico



Acido
láctico

Reactivos:

Amortiguador tris a pH 7.5	100	mmol
L-alanina	480	mmol
Azida de sodio (NaN)	0.1	g/dl
NADH (de levadura)	0.18	mmol
LDH (animal)	1.2	UI/ml
α -cetoglutarato	15	mmol

Condiciones de reacción:

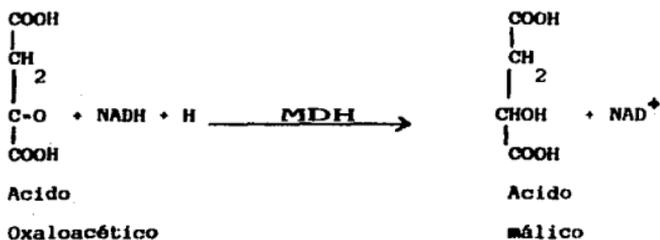
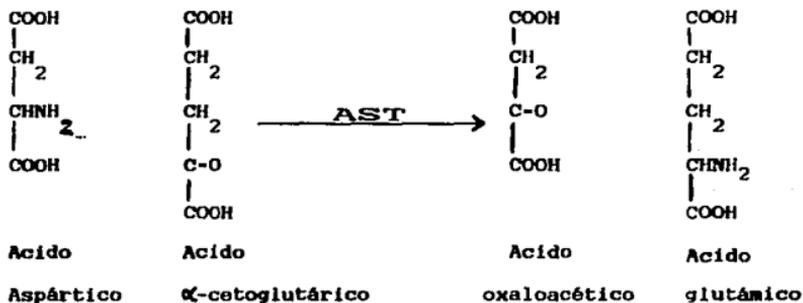
Tipo de prueba	Cinética
Longitud de onda primaria	340 nm
Longitud de onda secundaria	380 nm
Temperatura	37°C
Valor de referencia	hasta 46 UI/l

Determinación de Aspartato Aminotransferasa (Sclavo 81463).

Fundamento: Método basado en el procedimiento de optimización enzimática según la IFCC.

La AST cataliza la transferencia del grupo amino del L-aspartato a la molécula del alfa cetoglutarato, y el oxaloacetato formado en la determinación es transformado posteriormente en malato por la malato deshidrogenasa (MDH), mientras que la coenzima NADH es oxidada a NAD⁺.

REACCION QUIMICA.



Reactivos:

Amortiguador tris a pH 7.8 (30°C)	80	mmol
L-aspartato	226	mmol
Azida de sodio (NaN)	0.1	g/dl
NADH (de levadura)	0.18	nmol
MDH (animal)	0.42	UI/ml
LDH (animal)	0.60	UI/ml
α -cetoglutarato	12	mmol

Condiciones de reacción:

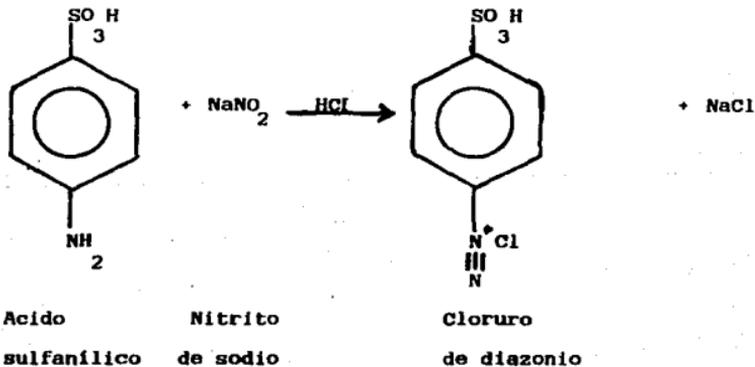
Tipo de prueba	Cinética
Longitud de onda primaria	340 nm
Longitud de onda secundaria	380 nm
Temperatura	37°C
Valor de referencia	hasta 46 UI/l

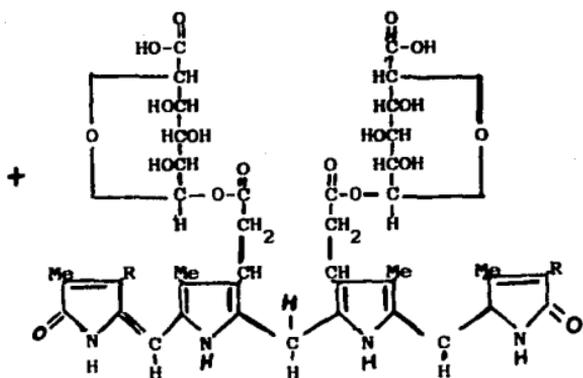
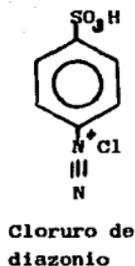
Determinación de Bilirrubina Directa (Ciba Corning 226643).

Fundamento: El ácido sulfanílico reacciona con nitrito de sodio para producir un ácido sulfanílico diazotizado. La bilirrubina conjugada se une a éste para formar azobilirrubina.

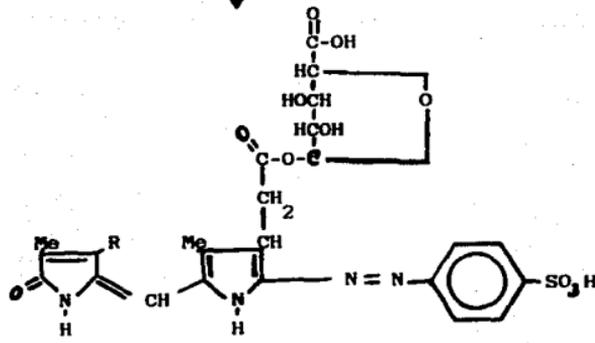
La intensidad de color desarrollado es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina directa, con una máxima absorbancia a 570 nm.

REACCION QUIMICA.





Diglucurónido de bilirrubina



Azopigmento B

Reactivos:

Acido clorhídrico (HCl)	0.5 mol/l
Acido sulfanílico (NH ₂ C ₆ H ₄ SO ₃)	0.015 mol/l
Nitrito de sodio (NaNO ₂)	18.8 mmol/l

Condiciones de reacción:

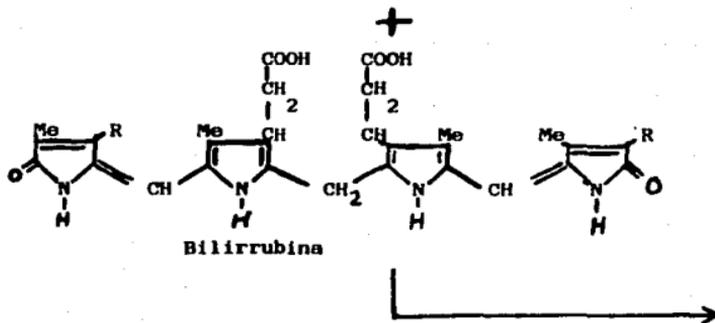
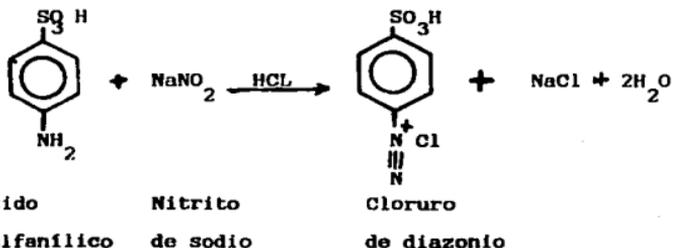
Tipo de prueba	Línea suprimida
Longitud de onda primaria	560 nm
Longitud de onda secundaria	580 nm
Temperatura	37°C
Valor de referencia	0.0 a 0.2 mg/dl

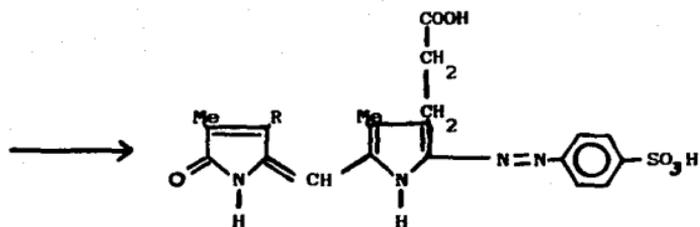
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Determinación de Bilirrubina total (Ciba Corning 230141).

Fundamento: El ácido sulfanílico diazotizado, en presencia de un surfactante, reacciona con la bilirrubina para producir azobilirrubina. La intensidad de color resultante es directamente proporcional a la concentración total de bilirrubina.

REACCION QUIMICA.





Diazopigmento A (mezcla de dos isómeros).

Reactivos:

Acido sulfanilico diazotizado en sal de tetrafluoroborato	10 mmol/l
Cloruro de sodio (NaCl)	15 mol/l
Surfactante con amortiguador a pH 1.65 c.b.p.	1,000 ml

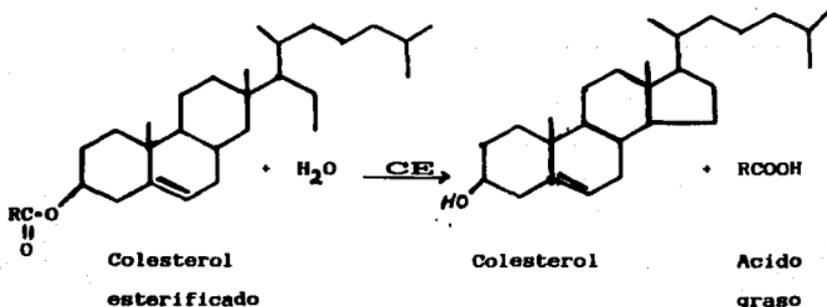
Condiciones de reacción:

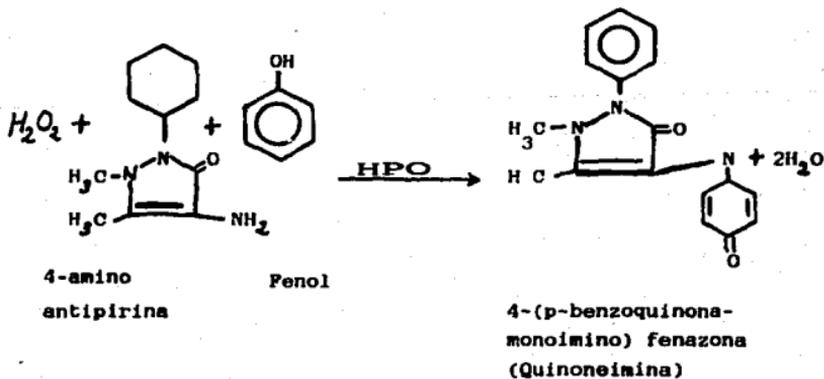
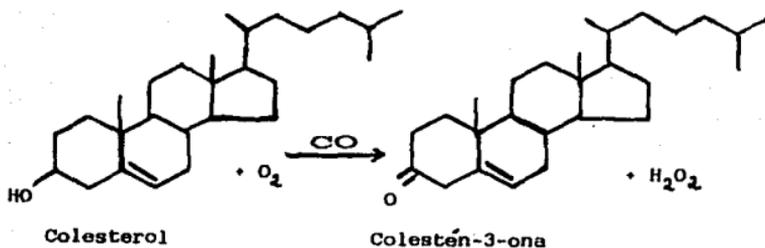
Tipo de prueba	Lineal suprimida
Longitud de onda primaria	560 nm
Longitud de onda secundaria	580 nm
Temperatura	37°C
Valor de referencia	0.2 a 1.0 mg/dl

Determinación de Colesterol (Sclavo 81416).

Fundamento: Los ésteres de colesterol se hidrolizan a colesterol libre y ácidos grasos mediante la esterasa de colesterol (CE). El colesterol se oxida a colestén-3-ona y peróxido de hidrógeno en la reacción catalizada por la oxidasa de colesterol (CO). La peroxidasa (HPO) cataliza la reacción entre el peróxido de hidrógeno, y la 4-aminoantipirina y fenol para producir una quinoneimina que tiene una absorbancia máxima a 500 nm. La intensidad del color producido es directamente proporcional al nivel total de colesterol en la muestra.

REACCION QUIMICA





Reactivos:

4-aminoantipirina	1.6 mmol/l
Fenol de sodio	10.0 mmol/l
Peroxidasa (de rábano)	50,000 UI/l
Oxidasa de colesterol	500 UI/l
Esterasa de colesterol	440 UI/l
Amortiguador de fosfato	
pH 7.5 a 30°C	

Condiciones de reacción:

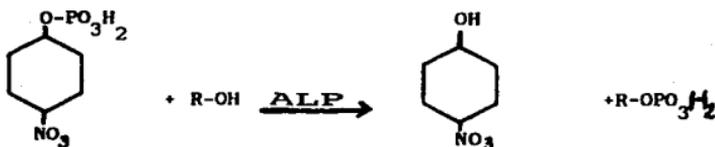
Tipo de prueba	Lineal suprimida
Longitud de onda primaria	500 nm
Longitud de onda secundaria	ninguna
Temperatura de reacción	37°C
Valor de referencia	hasta 200 µg/dl

Determinación de Fosfatasa Alcalina (Sclavo 81181).

Fundamento: La acción de la fosfatasa alcalina sobre el p-nitrofenil fosfato, libera el p-nitrofenol que puede leerse espectrofotométricamente a 405 nm.

La velocidad de formación del paranitrofenol es proporcional a la actividad de la ALP.

REACCION QUIMICA.



p-nitrofenilfosfato

p-nitrofenol

Reactivos:

p-nitrofenil fosfato	10	mmol
Amortiguador tris pH 10.1	1.25	molar
Acetato de magnesio	1.0	mmol

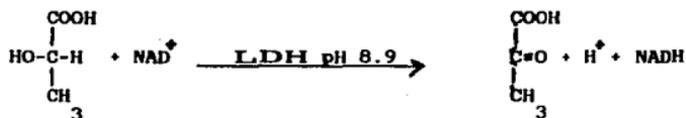
Condiciones de reacción:

Tipo de prueba	Cinética
Longitud de onda primaria	405 nm
Longitud de onda secundaria	600 nm
Temperatura	37°C
Valor de referencia	35 a 134 UI/l

Determinación de Lactato Deshidrogenasa (Sclavo 81365).

Fundamento: En 1956 Wacker y col propusieron un método para la determinación de LDH utilizando lactato y NAD como sustrato a un pH de 8.8. En 1968, Gay y col modificaron la formulación optimizando las concentraciones de sustrato, coenzima y pH de la reacción.

REACCION QUIMICA.



L(+)
Lactato

Piruvato

La actividad de la LDH es proporcional a la velocidad de formación del NADH.

Reactivos:

Amortiguador tris a pH 8.9 (30°C)	150	mmol
L(+) Lactato	50	mmol
KCl	160	mmol
NAD (de levadura)	6.8	mmol
BDTA Na	12	mmol

Condiciones de reacción:

Tipo de prueba	Cinética
Longitud de onda primaria	340 nm
Longitud de onda secundaria	380 nm
Temperatura de reacción	37°C
Valor de referencia	hasta 240 UI/l

Anexo II.

La estadística está ligada con los métodos científicos en la toma, organización, recopilación, presentación y análisis de datos, tanto para la deducción de conclusiones como para tomar decisiones razonables de acuerdo con tales análisis.

En los laboratorios se obtienen gran cantidad de datos a los que debe dárseles tratamientos estadísticos para su correcta utilización.

Un promedio es un valor, que es típico de un conjunto de datos. Ya que tales valores tienden a situarse en el centro, se conocen como medidas de centralización.

La media aritmética o media de un conjunto de N números $X_1, X_2, X_3, \dots, X_N$ se representa por \bar{X} y se define como:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_N}{n} = \frac{\sum X_i}{n}$$

Una distribución no queda totalmente definida con las medidas de tendencia central, por lo cual debe conocerse la dispersión de los datos alrededor del centro. Las principales medidas de la dispersión son la varianza y la desviación - estándar.

Se denomina varianza (S^2) al valor que se obtiene cuando se suma la diferencia al cuadrado de todos los datos con su

media y se divide entre el número de estos menos uno.

$$S^2 = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}$$

La desviación estándar (S) es la raíz cuadrada de la varianza.

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}}$$

La prueba de la "t" de Student se utiliza para determinar si existen diferencias significativas entre las medias de dos grupos tratando de determinar la superposición de las distribuciones de probabilidad.

El valor de la "t" de Student se obtiene con la ecuación

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

donde los subíndices 1 y 2 indican cada una de las muestras.

El valor de t obtenido se compara con el valor de t para la probabilidad deseada y para $(n_1 + n_2 - 2)$ grados de libertad de una tabla.

Si el valor de "t" calculado es mayor que el valor de "t" en la tabla, la diferencia es estadísticamente significativa.

La importancia que tiene el determinar el valor predictivo del resultado de una prueba, debería resultar evidente en el sentido de que un resultado positivo, señalará generalmente la necesidad de un programa diagnóstico detallado y quizá la iniciación de un plan de tratamiento.

En clínica, una variable continua se puede transformar en discreta. Por ejemplo, en Química Clínica, los valores de una cantidad iguales o inferiores a cierto valor límite pueden transformarse en el valor "0", mientras que todos los valores superiores a dicha cantidad pueden transformarse en el valor "1".

La base sobre la que descansa gran parte de la estrategia probabilística utilizada para la evaluación de los resultados del ensayo, se remonta a un teorema presentado por el reverendo Bayes que fué publicado en 1763, quién formuló una ecuación que relaciona la probabilidad de que un ente sea miembro de un grupo determinado, dada la presencia de un atributo, con la probabilidad de que miembros conocidos del grupo tengan dicho atributo y de encontrar un miembro del grupo al seleccionar aleatoriamente un dato dentro del número total de datos considerados.

La nomenclatura utilizada normalmente cuando se aplica en Medicina Clínica el teorema de Bayes para una variable se presenta en la siguiente tabla.

	Número de individuos con resultado positivo de la prueba	Número de individuos con resultado negativo de la prueba	Totales
Número de individuos con enfermedad	PV	NF	PV+NF
Número de individuos sin enfermedad	PF	NV	PF+NV
Totales	PV+PF	NF+NV	PV+PF+NV+NF

Definiciones:

PV= Positivos verdaderos o número de enfermos correctamente clasificados por la prueba.

PF= Positivos falsos o número de enfermos clasificados erróneamente por la prueba.

NF= Negativos Falsos o número de enfermos clasificados erróneamente por la prueba.

NV= Negativos verdaderos o número de pacientes sin enfermedad clasificados correctamente por la prueba.

$$\text{Sensibilidad diagnóstica} = \frac{PV}{PV+NF}$$

$$\text{Especificidad diagnóstica} = \frac{NV}{PF + NV}$$

$$\text{Valor predictivo de la prueba positiva} = \frac{PV}{PV+NV}$$

$$\text{Valor predictivo de la prueba negativa} = \frac{NV}{NV + NF}$$

$$\text{Eficacia de la prueba (número de pacientes clasificados correctamente)} = \frac{PV + NV}{PV+PF+NF+NV}$$

Bibliografía.

- 1.- Alverdy J.C., Aoye E., and Moss G.S. "Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut". Surgery. 104/185-190 (1988).
- 2.- Bio Merieux.
ENZIMOLOGIA CLINICA.
RCS Lyon 337 700 496
Francia.
- 3.- Dienhart C.M.
ANATOMIA Y FISIOLOGIA HUMANAS.
3ª Edición
Ed. Interamericana
México, D.F. (1981).
- 4.- Doerr, Wilhelm.
PATOLOGIA ORGANICA.
Vol. II Tubo digestivo, órganos endócrinos y aparato urinario y genital.
Ed. Salvat
Barcelona (1982).
- 5.- Ganong W.F.
FISIOLOGIA MEDICA.
9ª Edición
Ed. El Manual Moderno
México, D.F. (1984).

- 6.- Gottlieb M.E., Sarfeh I., Stratton., Goldman M.L., Newell J.C., and Shah D.M. "Hepatic perfusion and splenic - oxygen consumption in patients post injury". Journal of Trauma, 23/836-843 (1983).
- 7.- Guyton A.C.
TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA.
8ª Edición
Ed. Interamericana
Madrid (1992).
- 8.- Harper H.A., Rodwell V.W., and Mayes P.A.
MANUAL DE QUIMICA FISIOLÓGICA
7ª Edición
Ed. El Manual Moderno
México, D.F. (1980).
- 9.- Harvey.
TRATADO DE MEDICINA INTERNA.
Vol III Enfermedades del hígado.
Ed. Interamericana
México, D.F. (1984).
- 10.- Hawker F. "Liver dysfunction in critical illness". - Anaesthetic Intensive Care. 19/ 2/165-181 (1991).
- 11.- Holman J.M., and Rikkers L.F. "Biliary obstruction and host defense failure". Journal of Surgical Research. - 32/208-213 (1982)

- 12.- Holtzman E., and Novikoff A.B.
ESTRUCTURA Y DINAMICA CELULAR.
3ª Edición
Ed. Interamericana
México, D.F. (1988).
- 13.- Junch H.
TRATADO DE MEDICINA INTERNA
Vol. 3
Ed. El Manual Moderno
México, D.F. (1988).
- 14.- Lehninger A.L.
BIOQUIMICA
Las bases moleculares de la estructura y función celular.
2ª Edición
Ed. Omega
Barcelona (1981).
- 15.- Manns M.P. "New therapeutic aspects in fulminant hepatic failure". Chest. /100/ 3/193-196 (1991).
- 16.- Moore E.R., Mattox K.L., and Feliciano D.V.
TRAUMA
2nd. Edition
Appleton I. Lange Editorial
San Mateo Cal. (1991).
- 17.- Moore F.D.
TRATADO DE PATOLOGIA QUIRURGICA
Homeostasia:- Cambios que tienen lugar en el cuerpo por

traumatismo y cirugía.

Ed. Interamericana

México, D.F. (1980).

- 18.- Rawson J.S., and Achord J.L. "Shock liver". Southern - Medical Journal. 78/12/1421-1430 (1985).
- 19.- Ray D.C., and Drumond G.B. "Halothane hepatitis". British Journal of Anaesthesia. 67/84-99 (1991).
- 20.- Reichling J.J., and Kaplan M.M. "Clinical use of serum enzymes in liver disease". Digestive Disease and Sciences. 33/121/1601-1614 (1988).
- 21.- Richardson P.D.I., and Withrington P.G. "Effects of drugs and hormones on liver blood flow". Gastroenterology. 81/ 356-375 (1981).
- 22.- Sánchez B.R. y Alquicira T.G.
HEPATOLOGIA 84
El hígado y el medio ambiente.
I.M.S.S. (1984).
- 23.- Sikuler E., Guetta V., Keynan A., Neumann L., and Schlaeff F. "Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia". Archives of Internal Medicine. 149/ 2246-2249 (1989).
- 24.- Sullivan J.S., Kilpatrick L., Costarino A.T., Chi Lee S., and Harris M.C. "Correlation of plasma cytokine -- elevations with mortality rate in children with sepsis". Journal Pediatric. 120/510-515 (1992).

25.- Todd., Sanford., and Davidshon.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTOS CLINICOS POR EL LABORATORIO

Vol. I

7ª Edición

Barcelona (1984).

26.- Widmann's

CLINICAL INTERPRETATION OF LABORATORY TESTS

10th. Edition

F.A. Davis Company Editorial

Philadelphia (1991).

27.- Williams J.W., Beutler E., Erslev A.J., and Lichtman M.A.

HEMATOLOGY

4th Edition

International Edition

Mc Graw Hill Publishing Company

New York (1991).